UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1948 — NUMÉRO 73

Contribution à l'Étude de l'Hépatite Épidémique en France

THÈSE

pour le DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et Soutenue publiquement en Juillet 1948

par

PIERRE NICOLAS

Diplômé de Médecine du Travail et d'Hygiène Industrielle
Diplômé d'Hydrologie

Membres du Jury :
MM. ANDRIEU, Président
MOREL, DARNAUD, LAPORTE — Assesseurs
LASSERRE, Suppléant

IMPRIMERIE ARTISTIQUE
LAVAUR (TARN)
—
1948

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548920_0004

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1948 — NUMÉRO 73

Contribution à l'Étude de l'Hépatite Épidémique en France

THÈSE

pour le DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et Soutenue publiquement en Juillet 1948

par

PIERRE NICOLAS

Diplômé de Médecine du Travail et d'Hygiène Industrielle
Diplômé d'Hydrologie

Membres du Jury :
MM. ANDRIEU, Président
MOREL, DARNAUD, LAPORTE — Assesseurs
LASSERRE, Suppléant

IMPRIMERIE ARTISTIQUE
LAVAUR (TARN)
1948

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Tableau du Personnel

Doyen	MM. CALVET
Assesseur	LEFEBVRE
Doyens honoraires	BARDIER, GORSE

Professeurs honoraires

MM. DALOUS, RISPAL, LAFORGUE, ARGAUD, MERIEL, CAUBET, MAURIN, RIBAUT, SERR

Professeurs

Clinique de Neurologie et Psychiâtrie	MM. RISER
Clinique Médicale	TAPIE, ROQUES
Clinique Obstétricale	GARIPUY
Physiologie	SOULA
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING
Physique Biologique et Médicale	BUGNARD
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques	NANTA
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER
Pathologie générale et Médecine expérimentale	SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE
Anatomie	VALLOIS, CLERMONT

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Histoire Naturelle	DELAS
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL R.
Pharmacie	CAUJOLLE
Pathologie interne	MOREL
Bactériologie, Hygiène et Médecine Sociale	ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE Pierre
Matière Médicale	VINCENT
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL
Anatomie Pathologique	FABRE Jacques
Clinique d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie maxillo-faciale	CALVET
Clinique Ophtalmologique	CALMETTES
Chimie Biologique	VALDIGUIE
Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES
Histologie et Embryologie	BROUSSY

Professeurs sans Chaire

Physiologie	MM. BAISSET
Obstétrique	GUILHEM
Anatomie	COULOUMA

Agrégés

Anatomie	MM. LAZORTHES
Histologie	BIMES (Ch. d. F.)
Médecine	GADRAT, DARNAUD, GERAUD, DARDENNE, LAPORTE
Chirurgie	GRIMOUD, RIEUNAU, DIEULAFE, DAMBRIN Paul
Ophtalmologie	DEODATI
Chimie Médicale	MARQUES
Pharmacie	COUTURIER
Chimie générale pharmaceutique	BLANC
Histoire naturelle pharmaceutique	Mme DULUCQ-MATHOU

Cours Complémentaires

Cours d'obstétrique aux élèves Sages-Femmes	MM. GARIPUY
Cours d'Ant. physiol. et pathol. aux élèves Sages-Femmes ..	GUILHEM
Chimie pathologie	VALDIGUIE
Chimie biologique	VALDIGUIE
Chimie minérale	BLANC
Stomatologie	CADENAT
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT
Dermatologie et Syphiligraphie	BAZEX
Législation pharmaceutique	BOUISSET
Microbiologie	BOUISSET
Clinique de la Tuberculose	MOREL, DAMBRIN Paul
Parasitologie	LASSERRE
Botanique et Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique	MM. BLANC
Hydrologie et Géologie	ASTRE
Médecine Sociale et du Travail	BOUNHOURE
Anatomie Médico-Chirurgicale .	THOMAS
Pharmacodynamie	BOUNHOURE
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE
Urologie	LHEZ
Ophtalmologie	DEODATI
Neuro-Chirurgie	LAZORTHES
Secrétaire de la Faculté	DUCROS
Oto-Rhino-Laryngo	CLAUX

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats

(Délibération en date du 12 mai 1891)

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON GRAND-PERE

A MA MERE, A MON PERE

En reconnaissance de tous les sacrifices qu'ils ont fait pour moi.

A MA FEMME

En témoignage de ma profonde affection.

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur GEORGES ANDRIEU

Professeur de Bactériologie, d'Hygiène et de Médecine Sociale

Qui nous a toujours témoigné une bienveillante sollicitude et nous a guidé de ses conseils.

Il nous fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre Thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur LOUIS MOREL

Professeur de Pathologie Interne

Du stage fait dans son service nous gardons un excellent souvenir.

Monsieur le Professeur CHARLES DARNAUD

Professeur Agrégé à la Faculté

A qui nous devons le sujet de notre Thèse et dont les conseils et les observations personnelles nous ont précieusement guidé. Témoignage de respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur JACQUES LAPORTE

Professeur Agrégé à la Faculté

Pour la sympathie qu'il nous a prodigué, nos sentiments de profonde reconnaissance.

Monsieur le Docteur LASSERRE

Chargé de Cours à la Faculté

Pour son amabilité habituelle nous lui adressons tous nos remerciements.

À NOS MAITRES DE LA FACULTÉ

ET DES HOPITAUX

A Monsieur le Docteur GEORGES CAMOREYT

. Chevalier de la Légion d'Honneur

Ex-Assistant en Chirurgie du Val-de-Grâce

Respectueux hommage.

Introduction

L'hépatite épidémique n'est pas une entité nouvelle en médecine et elle a été longtemps connue sous le nom de cholangite catarrhale. Elle s'est avérée comme l'une des affections numériquement les plus importantes constatées dans toutes les armées ayant participé à la dernière guerre. Les populations civiles n'ont pas été épargnées et les cas d'hépatite épidémique observée par les médecins français semblent s'être multipliés depuis la fin des hostilités.

Nous nous proposons dans ce travail, entrepris sous la direction de notre Maître, Monsieur le Professeur Ch. Darnaud, de rassembler quelques derniers documents parus sur cette question qui demeure encore d'actualité. Les données étrangères sont abondantes et presque exclusives. Mais la fréquence croissante des cas observés en France provoque de plus en plus l'intérêt des médecins de notre pays.

C'est enrichi de leurs enseignements que nous essayerons, après avoir rapporté quelques observations inédites dues à l'obligeance de nos Maîtres, Messieurs les Professeurs G. Andrieu et Ch. Darnaud, de faire une synthèse clinique des différents aspects sous lesquels peut se présenter l'hépatite épidémique.

Après une étude rapide de ses lésions anamato-

pathologiques, nous tâcherons enfin de fixer quelques indications thérapeutiques modernes.

La question n'en demeure pas moins en pleine évolution, le polymorphisme clinique de l'hépatite épidémique offrant un vaste champ d'applications pour les révisions actuelles des idées médicales en pathologie hépatique.

Historique

I. — Les épidémies d'Ictère depuis le XVII^me siècle

Les médecins ont été depuis longtemps frappés par l'apparition en un même point de cas simultanés ou rapprochés de jaunisse et par la tendance plus ou moins marquée de la maladie à s'étendre et à se généraliser.

L'hépatite infectieuse est donc une maladie connue depuis longtemps et nombreuses sont les épidémies d'Ictère relatées dans la littérature médicale. Nous ne saurions avoir la prétention ni de les connaître toutes, ni de toutes les relater. Aussi nous bornerons-nous à rappeler les principales, afin de montrer l'extrême ubiquité de cette maladie, et la fréquence avec laquelle elle apparaissait en France au cours des siècles passés.

Au cours du XVII^me siècle nous ne trouvons relatées que deux épidémies, celle de Spa décrite par Henri de Beer (1629), et celle de Berlin (1699).

Dans le courant du XVIII^me siècle, les épidémies sont beaucoup plus nombreuses. Dès le début du siècle, nous retrouvons la jaunisse dans la plupart des pays d'Europe, Allemagne (1702), Hongrie (1705), Italie (1709), Belgique et Hollande (1719), Angleterre (1717 à 1729).

Vers le milieu du siècle, elle semble s'être généralisée car tandis qu'on la voit à Paris (1741), Pringle

en signale des épidémies dans l'armée anglaise des Flandres (1743), et Monro relate quelques années plus tard (1760) l'épidémie de Gibraltar. Six ans après elle refait son apparition en Angleterre (1766), puis à Anvers (1770).

L'attention des médecins français avait-elle été attirée en même temps sur les manifestations épidémiques ou bien les épidémies étaient-elles réellement plus nombreuses ? Toujours est-il que l'Académie Royale de Médecine de Paris reçut dans la période comprise entre 1782 et 1784, plus de 80 mémoires sur les fièvres bilieuses.

Les guerres du Consulat et de l'Empire devaient être l'occasion de nouvelles manifestations épidémiques ; Larrey parle de « Jaunisse des Camps » durant les campagnes napoléoniennes (siège du Caire et bataille d'Héliopolis). Desgenette l'observe aussi à l'armée d'Orient.

En 1834, Michel Lévy relate une épidémie de 46 cas qui sévit sur la garnison de Toulouse. En 1841 Chardon décrit l'épidémie de Chasselay, puis c'est l'épidémie de Marseille (D'Arras 1855), de Gaillon (Carville 1859).

En Amérique, où elle avait été notée à Philadelphie en 1821, et dans la Caroline du Nord en 1829, se développa une épidémie particulièrement importante lors de la guerre de Sécession. Celle-ci se chiffra, si l'on croit « l'histoire médicale » de cette guerre, par 71.691 atteintes et revêtit les caractères d'une véritable pandémie.

Nous n'aurions garde d'omettre les épidémies rapportées par Meynert à Dresde (1850) et par Domenici à San-Gimignano (1859), épidémies qui furent très importantes puisque la première frappa 1.500 et la deuxième 2.000 personnes.

Les circonstances exceptionnelles de 1871 furent l'occasion d'une épidémie particulièrement extensive. Partie de la région de Meudon, elle s'étendit dans les communes de la banlieue et dans les différents arrondissements de la capitale, frappant également la population civile et l'armée d'investissement de Paris. Les observations se multiplièrent ensuite tant en Europe qu'aux Etats-Unis.

La première guerre mondiale a été l'occasion de multiples petites épidémies, surtout parmi les unités combattantes. Carnot et Weill Hallé dans les Vosges, Sairraillé et Clunet aux Dardanelles (1916), Cantacuzène en Roumanie (1917), Costa et Troisier, Garnier et Reilly sur le front français.

La guerre finie, les pays nordiques, d'Europe Centrale et l'Allemagne, restèrent le théâtre de petites épidémies d'ictère. Pendant l'hiver 1927-1928, Meïer a traité de nombreux cas dans trois villages lucernois. Bloch a étudié d'une manière approfondie une épidémie survenue au cours de l'été 1933 dans un camp d'étudiants à Ausserberg (Haut-Valais). Cependant en France on ne signale guère d'épidémies de jaunisse ; après celle de 1924, il faut attendre 1937 où le Docteur A. Touraine signale qu'une épidémie d'hépatite infectieuse aurait été provoquée dans la région de Paris par l'importation d'autochtones Nord-Africains pour l'exposition internationale universelle de cette année-là.

La deuxième guerre mondiale a manifestement été l'occasion d'une recrudescence marquée de l'hépatite épidémique et a permis une meilleure étude statistique de l'affection. Les épidémies sont signalées de tous côtés, tant dans les formations militaires que dans la population civile. Les troupes alliées furent particulièrement touchées sur tous les théâ-

tres d'opérations : des épidémies sont signalées en Italie par Walton qui a observé plus de 1.900 cas, à Malte par Kartfall [82] et au cours des opérations dans le Pacifique.

Parmi les troupes allemandes, Gutzeit [51] rapporte une épidémie en 1941, Ruther et Dorrow [129] relatent 500 cas de jaunisse en 1941 dans le sud de l'Ukraine. Meythaler [100] rapporte 2.500 cas de jaunisse en Crête. Nous savons encore que l'hépatite infectieuse était commune parmi les Allemands en Afrique du Nord et aussi parmi les Italiens [77].

En Tunisie les statistiques de l'Amirauté signalent deux grandes épidémies pendant 1939-1940 et 1942-1943.

La population civile n'était pas épargnée ; en Suisse depuis 1937, la fréquence de l'affection n'a cessé de s'accroître pour atteindre son maximum en 1943, où elle devint le 1er juillet maladie à déclaration, alors que le nombre de cas signalés en 1939-1940 restait encore modéré. En Angleterre Cookson [27] signale une épidémie dans le Gloucester en 1941.

En France, le Professeur Fiessinger relate qu'une unité allemande en 1940 à Paris eut 300 cas d'hépatite parmi un millier d'hommes. D'autres observations montrent aussi que la jaunisse n'était pas rare parmi les troupes allemandes en France. Elle n'y fut pas plus rare parmi les troupes alliées pendant 1944-1945. Parmi la population civile française, et bien que l'hépatite épidémique n'étant pas une maladie à déclaration et que l'information statistique de cette période-là soit très médiocre, il semble cependant que la France métropolitaine n'a pas été frappée au même pourcentage que les autres pays européens.

De toutes façons, on est obligé de constater une nette recrudescence du nombre de cas d'hépatites

épidémiques par rapport à ce qu'il était avant 1940, probablement sous l'influence des mouvements de troupes et de populations et des circonstances nouvelles.

Dans cette énumération bien incomplète rentrent des faits très disparates, dont il importe avant d'aller plus loin, de faire la discrimination. Les idées qui ont régné parmi les médecins sur les « fièvres bilieuses » ont souvent varié au cours du siècle dernier et il n'est pas sans intérêt d'en suivre l'évolution durant cette période séculaire.

Aussi bien cet exposé ne sera pas inutile, car il nous permettra à la lumière des découvertes récentes, d'éliminer du cadre des hépatites épidémiques un nombre important de faits, et alors il nous sera loisible de fixer le cadre de cette étude.

II. — L'Evolution des idées médicales sur les « fièvres bilieuses » au cours du siècle dernier

Dans son mémoire de 1886 « Sur la nature de l'ictère catarrhal », Kelsch [83], Professeur au Val-de-Grâce, a bien mis en lumière les conditions d'apparition des ictères infectieux. Il les a montré évoluant par épidémies saisonnières, localisés dans des familles, des maisons, des corps de troupe, survenant parfois durant l'été, lors des baignades dans les rivières, au voisinage des bouches d'égout, offrant ailleurs une affinité particulière pour le métier de « cureurs de marais », et le même observateur a résumé ses impressions en cette phrase dont la microbiologie a reconnu la valeur prophétique : « les foyers générateurs sont les mares, les vases, le sol

riche en matières organiques, de nature végétale ou animale, enfin les eaux qui tiennent ces matières en suspension ».

De ces eaux polluées nous avons vu surgir tour à tour le colibacille, les spirochètes, les virus épidémiques, et il n'est pas sans intérêt de souligner que l'histoire de ces germes a été commandée par deux grands tournants de l'histoire.

1. **Avant la guerre de 1914** et dès la conquête de l'Algérie, Boudin insista avec raison sur les relations qui peuvent exister entre la jaunisse et les fièvres paludéennes. Cette distinction des ictères palustres basée sur la clinique devait plus tard recevoir le contrôle microscopique. Le typhus récurrent vint à son tour réclamer son contingent. Enfin l'identification clinique de la fièvre jaune fit faire encore un nouveau pas dans la discrimination des ictères épidémiques. Il est probable que beaucoup des épidémies que nous avons relatées relèvent finalement de ces étiologies. Malgré ces découvertes importantes, « Bon nombre de faits, comme le disait Laveran vers 1875, attendent encore à la porte ; en vain on cherche à les caser, ce n'est pas une raison pour les supprimer ». C'est afin de caser ces laissés pour compte — trop nombreux pour qu'on les supprime — que Gilbert mit en cause le colibacille.

Cet auteur vient en effet de constater avec Girode [46] que la vésicule des typhiques renferme du bacille d'Eberth ; il sait que le colibacille et ses congénères sont « les grands envahisseurs des voies biliaires », toutes les fois que la résistance de l'organisme se trouve amoindrie. Partant de ces prémisses, le séro Δ et l'hémoculture ont beau jeu pour

établir un rapport de cause à effet entre les germes de la série coli-eberth et les ictères infectieux.

S'il est vrai, comme devaient l'établir Garnier et Reilly, qu'au début des jaunisses la part étiologique de ces microbes se réduit seulement à 0,5 % des faits, il n'en reste pas moins établi que leur intervention tardive est fréquente ; ce sont des agents d'infection secondaire, des « germes de sortie » qui constituent l'amorce d'accidents redoutables et qui nous aident d'autre part à comprendre les séquelles, dont le pronostic lointain est souvent assombri.

2. **La guerre de 1914** devait reléguer le colibacille à l'arrière-plan pour consacrer l'avènement du spirochète ictérigène. A l'heure où ce parasite était découvert dans les mines du Japon, on le voyait pulluler dans les tranchées de Champagne et d'Artois. La statistique de Garnier et Reilly que nous rapportons ci-dessous est particulièrement éloquente lorsque sur un total de 1.100 ictères aigus, elle met le spirochète ictérigène en vedette dans 30 % des cas, tout en faisant la remarque qu'à la fin de 1920 le même centre de recherches n'avait pas encore rencontré d'ictères épidémiques relevant de la contagion inter-humaine.

3. C'est cependant l'ictère épidémique qui a dominé la scène au **lendemain de la grande guerre et durant les années douloureuses de 1940 à 1944.** Depuis longtemps on le connaissait par ouï dire, mais toujours on avait douté de sa transmission directe d'homme à homme. « Dans ces foyers épidémiques, avait écrit Chauffard [21], les cas semblent non pas s'engendrer les uns les autres, mais survenir comme effets successifs ou simultanés de l'action d'une même cause. Il n'y a pas d'importation, de dissémi-

nation de l'agent ictérigène ». Cette conclusion, Cantacuzène [10], Sarraillé et Clunet [130], Carnot et Weill-Hallé l'avaient acceptée en 1917 et 1918, pour mettre en relief le rôle du colibacille et des germes de la série paraeberthienne. Chabrol [18] ne l'a pas adoptée en 1920, après avoir étudié l'une des premières épidémies familiales d'ictère qui ont sévi en 1918 dans la région parisienne et qui atteignit 4 enfants de la même famille. Les séro-Δ, les hémocultures, les inoculations aux animaux qu'il avait poursuivi avec le concours de J. Dumont, avaient abouti à la même démonstration négative : il ne s'agissait ni du spirochète ictérigène, ni du bacille d'Eberth et des germes paratyphiques, ni du colibacille ou du bacille de Gärtner.

Depuis 1920 il n'est guère d'année où chaque praticien n'ait personnellement rencontré une ou plusieurs de ces épidémies familiales.

Mais c'est surtout durant la guerre de 1940 que les observations se multiplièrent : des dizaines de milliers de cas survinrent parmi les troupes dans toutes les parties du monde et d'excellentes observations ont pu être recueillies, permettant une étude très complète de cette affection.

En conclusion de ce rapide historique, il nous paraît intéressant de confronter les fréquences respectives de la spirochètose et des virus ictérigènes au terme des deux guerres de 1914 et de 1940.

A la fin de 1918, la statistique de Garnier et Reilly [44] faisait état des chiffres suivants :

Spirochètose ictérigène	33,4 %
Ictère aigu apyrétique	61,9 %
Ictère grave spirochétosique	6 %
Atrophie jaune aiguë du foie	2 %

Ictères éberthiens et paratyphiques ...	0,5 %
Ictères épidémiques	0 %

A la fin de 1945 la statistique personnelle de Chabrol nous donne un tout autre aperçu :

Ictères épidémiques, bénins, simples ou à rechutes	55 %
Ictère aigu apyrétique	30 %
Ictères prolongés	6 %
Ictères de cirrhotiques	5 %
Atrophie jaune aiguë	5 %
Spirochétose ictérigène	1 %

L'ictère épidémique que Garnier et Reilly n'avaient pas encore rencontré en 1918, figure maintenant en tête de liste, devançant l'ictère apyrétique qui lui est d'ailleurs apparenté et reléguant à l'ancien plan la spirochétose ictérigène.

Partant de la deuxième statistique, nous n'envisagerons dans cet ouvrage que la grande maladie dont le virus épidémique est l'agent responsable. Nous étudierons ses séquelles après avoir fixé son champ d'action : il n'est pas sans intérêt d'entrevoir ses formes atypiques à la lumière du syndrome biologique qui leur donne sa signature et pour éviter de trop élargir le cadre de ce rapport nous en écarterons systématiquement les virus-arsenicaux, transfusionnels et séro thérapiques, aussi bien que la spirochètose, la fièvre jaune, les bilieuses, la malaria et les diverses variétés d'ictères infectieux dénommés secondaires.

Etiologie

La conception moderne de l'étiologie de l'hépatite infectieuse est le résultat des recherches des récentes années de guerre, recherches poursuivies surtout en Amérique. Cette conception est en accord avec les trois faits suivants :

1° **l'impossibilité de démontrer la présence d'un germe bactérien** dans cette maladie ; [64]

2° **la reproduction de l'hépatite** chez des volontaires humaines par l'administration d'un agent filtrable ; [55]

3° **le développement chez les malades** dans les stades précoces de cette maladie, d'une leucopénie (avec lymphopénie et neutropénie consécutives) semblable à ce qu'on trouve dans de nombreuses autrse affections à virus. [60]

I. — ESSAIS D'IDENTIFICATION D'UN GERME

Actuellement on ne sait pas grand chose sur l'agent étiologique. La pénurie d'animaux de laboratoire réceptifs et de tests sérologiques adéquats, aussi bien que la difficulté d'inoculer l'agent dans le germe des œufs ou dans un tissu de culture ont été les problèmes les plus difficiles. A ce jour la meilleure

source d'information a été réalisée par l'emploi de volontaires humains auxquels il a été facile de transmettre la maladie. De cette façon on a pu préciser certains caractères relatifs à l'agent causal, le mode de transmission du virus et la prévention de la maladie. Quelques souches de virus d'hépatites infectieuses ont été recueillies dans différentes parties du monde, et les manifestations de leur comportement chez l'homme ont été comparées. De nombreux auteurs ont essayé de transmettre le virus de l'hépatite infectieuse aux cobayes [142], aux souris blanches [122] et même aux chimpanzés [62]. Bien que quelques succès aient pu être enregistrés, il semble que les animaux usuels de laboratoire ne sont que très rarement réceptifs. Des transmissions pleinement réussies du virus à des cochons [2], canaris [136], ont été rapportées mais non confirmées. Une expérience particulièrement démonstrative fut réalisée par les auteurs allemands Siede, Meding et Luz, avec la méthode chorio-allantoïde [137]. Ils ont démontré l'existence d'un virus spécifique tuant les embryons de poulet après un délai de 5 jours en moyenne et cela jusqu'au troisième passage.

Plus récemment Mac Collum et Miles [96] ont décrit la transmission à des rats d'un agent ictérigène filtrable, à la suite de l'administration de produits provenant de malades atteints d'hépatites infectieuses. Il est impossible à l'heure actuelle de dire s'il s'agit de l'agent provenant du malade ou s'il représente une infection intercurrente survenant spontanément chez le rat. L'apparition spontanée d'un agent filtrable déterminant l'hépatite a été déjà observée dans des colonies de souris considérées comme saines. [111-115]

Des travaux allemands [35] ont récemment rap-

porté que le virus de l'hépatite infectieuse serait un corps polyédrique d'un diamètre de 180 millimicrons rendu visible grâce au microscope électronique. En réalité cet agent n'a jamais reproduit la maladie par inoculation à des volontaires.

II. — TRANSMISSION EXPERIMENTALE A DES VOLONTAIRES HUMAINS

Une grande partie de l'information digne de foi concernant l'hépatite a été obtenue grâce à l'emploi de volontaires humains dans la transmission expérimentale de la maladie. De telles expériences emploient nécessairement un nombre relativement faible de sujets, limitant ainsi la valeur statistique des résultats.

Il est ici nécessaire d'appeler l'attention sur la distinction arbitraire qui a été faite, entre la maladie naturelle, **l'hépatite infectieuse et la jaunisse du sérum homologue**. Ce dernier terme a été réservé pour la forme d'hépatite produite sur des sujets qui ont été artificiellement infectés par l'inoculation parentérale de produits sanguins humains tels que vaccins, sérum de convalescents, transfusion de sang ou de plasma. [94] Les observations en sont nombreuses : R. et W. Junet [81] observent en 1938 un ictère chez un transfusé 22 jours après avoir reçu le sang d'un donneur en puissance d'ictère catarrhal. Dans un rapport à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris du 7 février 1947, MM. Mollaret et Reilly ont attiré l'attention sur « la pathologie par la seringue ». Des faits analogues sont rapportés aux Etats-Unis dès 1942, lors de la vaccination en série contre la fièvre jaune. [39] MM. Léonard Howels et J. D. Olav

Kerr [73] rapportent 47 cas d'hépatites à la suite d'injections de pénicilline. De même, Darmady et Christophe Hardwick [29] rapportent 34 cas à la suite d'injections diverses. On peut en rapprocher les ictères que M. Marchall a observé en Grande-Bretagne chez 50 % des sujets traités par les arsenicaux (méthode standard) contre 5 % avant guerre ; cette épidémie d'ictères coïncidait avec une épidémie d'hépatite épidémique dans la population. Notons d'ailleurs qu'à la même époque seulement 20 % des soldats français étaient pareillement atteints (2 % avant guerre).

Bien que la parenté exacte entre ces deux formes d'hépatites artificiellement séparées ne soit pas clairement comprise, il semble vraisemblable qu'elles appartiennent au même groupe. La question s'est naturellement posée de savoir si toutes les jaunisses du sérum ne sont pas la production artificielle d'hépatites infectieuses. La solution de ce problème n'est pas encore connue, bien que les expériences de transmission des deux formes d'hépatites à des volontaires humains aient fourni quelques renseignements. Voici un tableau comparatif entre les deux souches de virus : celui de l'hépatite infectieuse [56] et celui de la jaunisse par sérum homologue [57], fourni par le laboratoire de la « Neurotropic Virus Disease Comission » de l'armée américaine. On ne sait encore si les différentes voies d'inoculation, la longueur de la période d'incubation, la répartition du virus, la période de contagiosité et l'absence d'immunité croisée représentent l'action de virus différents, ou seulement de différences antigéniques des différentes souches d'un même virus.

VIRUS	HEPATITE INFECTIEUSE	JAUNISSE PAR SERUM HOMOLOGUE
1. Filtrable	Seitz E K	Seitz E K
2. Résistance à la chaleur	56° C pendant 30'	56° C pendant 60'
3. Animal réceptif	Homme seul	Homme seul
4. Période d'incubation (jours)	15 à 34	56 à 134
5. Mode d'inoculation expérimentale	Parentérale ou orale	Parentérale
6. Virus dans les selles	à la phase aiguë	Non prouvée
7. Virus dans le sérum	à la phase aiguë	Incubation et phase aiguë
8. Immunité :		
a) homologue	présente	Non recherchée
b) hétérologue	non recherchée	Paraît absente

L'agent étiologique de l'hépatite infectieuse est un virus filtrable, résistant à une température de 56° C pendant au moins 30' et est capable de résister à la chloruration (1 partie de chlore résiduel pour 1 million).[41] Il est facile à isoler du sang ou des selles du malade à la phase aiguë, préictérique ou précocement ictérique de la maladie. De nombreux essais pour rechercher le virus dans l'urine et les secrétions naso-pharingées des malades à différentes périodes ont donné des résultats contradictoires, en général infructueux. Pour déterminer la contagiosité[110] des malades on a cherché à savoir à quel moment le virus apparaît dans le sang ou les selles et combien de temps il y reste. Une seule fois on a essayé dans le sang d'un volontaire, au milieu de la période d'incubation : cette recherche fut négative, mais on le trouva dans le sang trois jours avant l'installation de la maladie.[43] On n'a pas réussi à le trouver dans les selles ou le sang au cours de

la convalescence et on ne sait s'il existe des porteurs sains ou convalescents.

On ignore avec précision le mode naturel de transmission à l'homme mais des épidémies ont été décrites par l'eau [106], les aliments [124] et le lait [105]. Expérimentalement la voie digestive paraît essentielle. En effet la maladie a pu être transmise à des volontaires par incorporation à leur aliments de selles ou de sérum infecté. [95] D'ailleurs l'observation montre que l'hépatite infectieuse est surtout florissante dans les endroits où l'état sanitaire laisse à désirer et où d'autres infections alimentaires (dysenterie bacillaires, salmonelloses) sont fréquentes. C'est ainsi que M. Kirk a pu démontrer par ses observations qu'à El-Alamein, en septembre-novembre 1942, l'hépatite infectieuse a été propagée par des mouches qui transportaient l'infection par des excrétions humaines. Par contre la maladie ne se propagea pas dans les hôpitaux, les camps de prisonniers ou d'autres lieux où existaient des installations sanitaires satisfaisantes.

III. — MODIFICATIONS SANGUINES

Comme dans toute infection à virus, on note au cours de l'hépatite épidémique une modification de la formule sanguine. La leucopénie avec lymphopénie et neutropénie consécutives bientôt suivies de lymphocytose relative sont de règle au cours de l'hépatite épidémique. Une leucopénie et une mononucléose positive ont pu faire discuter par leur association avec une réaction de Paul et Bunnel positive, la parenté de l'ictère épidémique et de la mononucléose infectieuse bénigne (Attinger, Landolt). Cette dernière s'accom-

pagne parfois d'une hépato-splénomégalie et souvent de quelques ganglions cervicaux ou médiastinaux à laquelle le syndrome ictère vient s'ajouter (Trémolière, Cathala, Solier, Stiefel). Aussi bien dans l'hépatite épidémique que dans la mononucléose, il s'agit d'affections se rencontrant avec une fréquence particulière chez l'enfant et l'adolescent et qui s'accompagne d'une lymphomonocytose traduisant la participation des systèmes lymphatiques et réticulo-endothélial. Il est intéressant de relever à ce propos l'opinion de Holler, suivant laquelle l'hépatite épidémique serait essentiellement une réticulo-endothéliose. L'ictère ne constituerait qu'un symptôme facultatif n'apparaissant que dans la moitié des cas à peine. Cet auteur a relevé à plusieurs reprises une réaction de Paul et Bunnnel positive. MM. Junet et Alphonse ont eu l'occasion d'observer un malade ayant présenté, une année après une hépatite épidémique typique, une hépato-splénomégalie avec hyperplasie ganglionnaire discrète, chez lequel cette réaction se révéla fortement positive (1/448). La réaction de Takata était, elle aussi, positive et la question s'est posée de savoir s'il s'agissait d'une mononucléose infectieuse à manifestations électivement spléno-hépatiques, ou si les altérations du foie et de la rate n'ont pas été plutôt les séquelles persistantes de l'hépatite épidémique.

Dans une forme plus sévère Chabrol a vu la jaunisse coïncider avec la leucopénie et la stomatite pseudo-membraneuse d'une agranulocytose, et guérie miraculeusement grâce à la pénicilline, bien que la chute des globules blancs au chiffre de 400 par mm^3 eût fait porter le diagnostic de maladie de Schultz, affection redoutable entre toutes.

L'hépatite épidémique confère une immunité

durable dans sa forme aussi bien sporadique qu'épidémique. Elle se trouve démontrée expérimentalement par la présence d'anticorps spécifiques dans le sang de cobaye (Verlinde et Boer). Il est bien plus difficile d'évaluer cette réponse immunologique chez l'homme : cependant il y a des faits étiologiques expérimentaux qui permettent de penser que des substances protectrices peuvent être élaborées chez l'homme à la suite de l'infection. D'une part, les récidives d'hépatites épidémiques sont rares. D'autre part, dans les pays de l'Europe orientale et la Péninsule balkanique, où la maladie règne à l'état d'endémie infantile, les adultes sont pour la plupart réfractaires. Les médecins allemands eurent l'occasion de s'en rendre compte en Grèce et en Russie, lorsqu'ils dénombrèrent parmi les troupes d'occupation, les malades par milliers alors que la population civile restait pour ainsi dire indemne (Gutzeit). Expérimentalement l'immunité a été mise en évidence chez des volontaires convalescents d'hépatites causées par deux souches différentes de virus, lorsque on les met en présence de la souche homologue 6 à 9 mois après l'infection initiale.[109-58] Une immunité croisée partielle entre ces deux souches de virus a été encore démontrée par le fait que des volontaires convalescents de l'infection causée par une souche de virus provenant d'enfant atteint de la maladie en Pensylvanie étaient immunisés lorsqu'on les inoculait avec une souche provenant d'un soldat ayant contracté l'hépatite infectieuse en Sicile.[63] Une preuve de plus a été fournie par la démonstration de la valeur prophylactique de la globuline gamma humaine, administrée pendant la période d'incubation de l'hépatite infectieuse.[61-107]

Tout ceci implique la présence d'anticorps spécifiques dans le sang de la population adulte saine,

probablement expliquée par une infection antérieure clinique ou infra-clinique.

Il est évident qu'une meilleure conception de l'hépatite infectieuse, comme entité clinique a été établie à la suite des données cliniques et expérimentales accumulées pendant les récentes années de guerre. En plus de la précision de certains caractères cliniques, on a pu la classer comme étant une infection à virus transmise par les voies digestives et pouvant être prévenue par immunisation passive.

Bien que la parenté exacte de cette maladie avec une autre forme de l'hépatite arbitrairement désignée comme jaunisse du sérum homologue, ne soit pas bien définie, il semble probable que les deux sont étroitement en rapport quoique non identiques et appartiennent au même groupe général.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

(Due à l'obligeance de M. le Professeur Andrieu)

Dans une famille de cultivateurs aisés de six personnes vivant ensemble : père, mère et quatre enfants (trois fils et une fille), trois personnes présentent successivement une hépatite infectieuse épidémique.

Le premier cas atteint un jeune garçon de 16 ans. Après quatre à cinq jours de fatigue et de malaises digestifs, il fait le 1er octobre 1947 un ictère franc, à peine fébrile. Pas de myalgie, foie un peu gros et douloureux. Rate non perceptible. Matières fécales décolorées ; présence de pigments et de sels biliaires dans les urines.

Une sœur de 18 ans, après quelques prodromes digestifs, commence le 5 octobre son ictère. Celui-ci évolue entièrement superposable à celui de son frère.

La convalescence des deux malades est très rapide.

Le 16 octobre un des frères, âgés de 21 ans, est asthénique, anorexique ; le 17, ses conjonctives sont légèrement jaunes. Un ictère franc ne tarde pas à s'installer après une période de 48 heures aux alentours de 38°-38°5.

Pas de myalgie, foie de dimensions sensiblement normales et indolore, rate non perceptible. Oligurie (800 c. c. par 24 heures) avec présence de sels et de pigments biliaires, sans albumine.

Même allure clinique.

Seul le frère aîné est resté indemne ; or ce dernier avait fait deux ans auparavant un ictère infectieux bénin.

(Les observations n°s 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 et 10 sont dues à l'obligeance de M. le Professeur Darnaud)

OBSERVATION N° 2

Madame G..., 27 ans. Hospitalisée le 1-5-47 pour un ictère persistant depuis deux mois et s'accompagnant d'ascite. Son mari est alors en bonne santé mais il a présenté un ictère pendant l'hiver un mois et demi avant elle.

Quelques antécédents d'éthylisme modéré.

Depuis le 8 mars existe un ictère précédé depuis plusieurs mois de nausées, de vomissements le matin à jeûn et dans la journée, d'aigreurs le matin au réveil, de cauchemars la nuit, de troubles digestifs, mauvaise digestion des graisses notamment.

L'ictère franc, total colorant la peau et les muqueuses, décolorant les selles, donnant aux urines une teinte acajou, persiste jusqu'au 15 avril, puis disparaît presque complètement. Vers le 20 avril, l'ictère reprend et est suivi de la formation d'une ascite libre, volumineuse, sans signes d'hypertension portale.

A son entrée à l'hôpital, l'ictère est important, l'ascite volumineuse. Examen à l'entrée : l'ictère : coloration jaune des téguments très marquée au niveau du visage, du thorax et de l'abdomen, moins nette aux extrémités. Coloration jaune des muqueuses labiales, génitales, conjonctivales. Pas de signes cliniques de rétention saline, pas de bradycardie ni de prurit.

Les selles qui étaient décolorées au début ont repris à l'heure actuelle leur teinte normale.

Les urines sont toujours foncées, brun acajou. Elles sont diminuées en volume depuis quelques jours.

L'ascite : volumineuse, donnant au ventre un aspect en tonneau ; libre ; pas de cloisonnement de la matité, peu de signes de compression.

Recherche des signes d'insuffisance hépatique :

Cliniques : des épistaxis fréquentes ; pas d'autres hémorragies ; constipation importante.

Laboratoires : présence de pigments et de sels biliaires dans les urines,

Temps de saignement : 2 minutes.

Temps de coagulation : 5 minutes.

Signe du lacet : positif.

Epreuve à la quinine (20/5). Présence uniquement dans le 4me tube (2 heures).

Albumine totale : 58 gr. 0/00.

Albumine du sérum : 35.

Albumine des globules : 23.

Rapport sérine globuline : 1,6.

Recherche des signes d'hypertension portale : pas de circulation veineuse collatérale ; pas d'œdèmes des membres inférieurs. Des hémorroïdes externes depuis quelque temps ; une gêne de la miction.

Evolution : sous l'influence du traitement (uroformine, hépatrol, vitascorbol, boldine), l'ictère régresse peu à peu, cependant il se produit une légère rechute le 15 mai. L'ascite diminue elle aussi et disparaît au bout de 20 jours. Le 28-5-47 : absence de pigments dans les urines, présence de sels biliaires.

Conclusion : l'épidémicité ne fait aucun doute par le commémoratif de l'ictère qu'avait présenté son mari un mois et demi avant elle et qui avait duré trois semaines. Il s'agissait donc d'une hépatite épidémique à forme ictéro-ascitique, survenant sur un terrain légèrement entaché d'éthylisme. On ne peut parler d'ictère cirrhotique, le foie apparaissant normal, le syndrome d'hypertension portale ayant finalement tout à fait disparu.

La malade sort guérie le 10 juin 1947.

OBSERVATION N° 3

Madame D..., 30 ans. Vu le 22 février 1948.

Au moment de Noël 1947, la malade présente de la lassitude et de l'anorexie, et accuse une douleur dans l'hypochondre droit, intense, irradiant le long du rebord costal et en ceinture vers le dos. Cette douleur à type expulsif semble-t-il, dure quelques heures, puis cesse. Pas de vomissements, pas de fièvre.

Les jours suivants, installation progressive d'un ictère qui fonce. L'anorexie est complète. La malade se plaint de céphalées. Les matières sont complètement décolorées. Il y a du prurit mais toujours pas de fièvre.

Cette jaunisse dure à peu près trois semaines puis s'atténue. Les matières se recolorent, le prurit disparaît.

Vers le 25 janvier, reprise de l'ictère, nouvelle décoloration des matières ; nouveau prurit. Asthénie très intense.

Examen du 22 février : antécédents : aucune affection grave. Constipée ancienne. Un enfant de 23 mois. Une fausse couche en octobre, accompagnée d'hémorragies abondantes et qui semblent spontanées.

Signes cliniques : ictère franc avec selles décolorées et urines très sombres. Prurit, anorexie, céphalée frontale fréquente, constipation.

Asthénie très intense, mais amaigrissement très léger. Pas de fièvre, pas d'anémie cliniquement appréciable.

Foie normal. Son bord inférieur est sensible à la pression sur toute sa longueur. Mais la pression est réellement plus sensible au point vésiculaire.

Rate non percutable.

Stase droite avec plénitude et gargouillements cœcaux.

T. A. 11/7.

Par ailleurs, examen négatif.

Diagnostic : sans doute s'agissait-il d'un ictère infectieux malgré le début douloureux.

Epreuves spécialisées :

Mac Lagan : 280 ;
Gross : 1,4 ;
Acide hippurique : 0,90.

Traitement institué : repos, régime, uroformine, extraits hépatiques, vitamine K.

A fin février l'ictère persistait. Actuellement guérie.

OBSERVATION N° 4

M. Robert B..., 40 ans, coiffeur. Malade ayant une corpulence moyenne et un bon état général.

Depuis 10 ans environ, de temps en temps, par courtes périodes, il se plaint de digestions difficiles, d'anorexie et de nausées. Quelques rares céphalées à prédominance matinales, durant quelques heures.

Le 12 avril 1947, après deux ou trois jours d'anorexie à peine marquée, il est pris d'un frisson violent et de céphalée. La température monte à 39°6.

Le lendemain, apparition d'un subictère avec forte coloration des urines, mais pas de décoloration nette des matières.

Le médecin traitant ordonne : lit, régime, uroformine, et la température redevient normale en trois ou quatre jours, l'ictère paraît guéri au bout d'une semaine.

Le 21 avril, alors que le malade a repris sa vie normale depuis 48 heures, on note une reprise de la fièvre et de l'ictère, avec nausées, vomissements, céphalée.

Celui-ci paraît alors très fatigué, mais son état général paraît peu atteint.

Ictère franc avec forte coloration des urines, mais selles à peu près normales d'aspect.

Foie à peine volumineux et peu sensible à la palpation. Rate percutable.

T. A. 13/8.

Par ailleurs examen physique négatif.

Sous l'influence du traitement institué : régime, lit, uroformine intraveineuse, vitamine K, la guérison de tous les signes est obtenue en une semaine environ.

Mais une longue asthénie subsiste pendant la convalescence.

Revu le 1er mars 1948, le malade se plaint depuis le début de janvier, une fois par semaine environ, d'une crise débutant vers 4 heures du matin, caractérisée par une céphalée frontale intense sans trouble visuel. Etat nauséeux, salivation très abondante. La crise dure 12 heures environ. Aucun facteur (alimentaire ou autre) ne peut être décelé comme cause déclenchante à la crise.

Entre les crises, aucun trouble ne persiste, à part une légère anorexie.

Examen physique négatif. T. A. 15/8. Bon état général.

Les réactions biologiques sont normales. Seul, le Mac Lagan reste nettement positif :

Mac Lagan : 103 ;

Gross : 2,3 ;

Hippuricémie : 2,7.

OBSERVATION N° 5

Mademoiselle S..., 22 ans. Malade vue le 3 novembre 1947.

Aucun antécédent sérieux. Un enfant il y a deux ans. La maladie actuelle remonte à la fin du mois d'août par la perception d'une douleur violente dans l'hypochondre droit, à début brusque, et s'accentuant pendant plusieurs heures. Irradiations vers le dos de l'omoplate des deux côtés.

Cette manifestation douloureuse semble avoir pris la malade en pleine santé. Cependant l'interrogatoire très poussé révèle l'existence d'une dyspepsie très ancienne, avec crises irrégulières et brèves, qui pourrait être en rapport avec une cholècystite.

Pas de fièvre, mais amaigrissement de 5 kg.

Prurit intense.

Décoloration complète, mais intermittente des matières.

A l'examen : foie un peu volumineux, débordant de deux travers de doigt, et sensible sur tout son bord inférieur.

Point vésiculaire très douloureux mais vésicule non perceptible.

Zone pancréatico-cholédocienne très sensible.

Cœcum gros et douloureux.

T. A. 11,5/7. Pouls : 78.

Par ailleurs examen négatif.

Devant cet ictère franc, avec décoloration intense et irrégulière des matières, à début douloureux, chez une dyspeptique ancienne, et dont le foie est un peu gros, on ne se sent pas le droit d'écarter le diagnostic de calcul du cholédoque.

On ne peut encore pratiquer les tests biologiques nouveaux à Toulouse.

La radiographie de la vésicule sans préparation ne montre rien.

L'ictère durant depuis près de trois mois, on se décide à faire pratiquer une exploration, suivie de cholécystostomie (Professeur agrégé Dieulafé).

La radio avec lipiodol montre alors des voies biliaires normales. L'intervention ne montre rien sur les voies biliaires. La bile, d'abord très épaisse et bourbeuse, s'écoule mal par le drain. Puis elle s'éclaircit peu à peu.

La jaunisse persiste encore pendant une dizaine de

jours, puis cesse, en même temps que la fistule biliaire. La malade quitte alors la clinique.

Revue fin février elle est en excellent état. « Je suis tout à fait normale », dit-elle.

On fait pratiquer alors les épreuves d'exploration biologiques.

Le Gross et le Quick sont normaux.

Mais le Mac Lagan, plus d'un mois après la fin de l'ictère, reste très fortement positif : 220.

OBSERVATION N° 6

M. A. B..., 27 ans. Le 6 juin 1947 le malade est atteint d'ictère depuis deux mois et demi environ. Aucun antécédent intéressant.

La maladie a débuté après une semaine environ de troubles digestifs (anorexie, constipation, état nauséeux) et d'asthénie.

Un ictère intense s'est installé, peu à peu : ictère intense avec décoloration intermittente et incomplète des matières. Apyrexie habituelle, mais, de temps en temps, petites périodes subfébriles, la température dépassant rarement 38°.

Amaigrissement intense, d'ailleurs expliqué en partie par le régime sévère auquel le malade est soumis (tisanes et lait sucré).

L'examen confirme l'existence de l'ictère avec décoloration incomplète des selles.

Foie débordant de deux travers de doigt, ferme, régulier, non douloureux, ayant les caractères habituels du foie de cholostase.

Rate normale.

Trajet colique un peu sensible, surtout dans la région cœcale.

T. A. 11/7.

Par ailleurs examen physique négatif.

Traitement institué : régime (jus de viande, lait, sucre), uroformine, vitamine K, insuline (10 unités sous-cutanées deux fois par jour).

Si l'ictère n'a pas nettement diminué dans un délai de 15 jours et dans l'impossibilité où l'on était alors de pratiquer les épreuves d'exploration fonctionnelle du foie, on conseille une cholécystostomie.

Le 25 février, le médecin traitant constate que l'état du malade reste inchangé. On décide alors une cholécystostomie qui est pratiquée le 29 juin.

L'exploration des voies biliaires ne montre rien d'anormal.

Une cholécystostomie faite quelques jours plus tard confirme l'absence de tout obstacle à l'écoulement de la bile.

Le drain amène l'écoulement régulier d'une bile limpide, mais anormalement sombre. Une semaine après l'intervention l'ictère commence à pâlir.

Nous n'avons pas revu ce malade, mais nous avons appris qu'il était totalement guéri, et que l'ictère avait définitivement disparu, ainsi que tout signe pathologique, trois semaines environ après l'intervention de dérivation.

OBSERVATION N° 7

Madame O..., 32 ans. Vue en mars 1947.

La malade est atteinte de jaunisse avec décoloration incomplète des matières depuis plus d'un mois.

L'évolution a été nettement fébrile (entre 38° et 39°) pendant les deux premières semaines. Puis la température est devenue à peu près normale.

Elle était traitée par son médecin habituel qui avait prescrit : repos au lit, régime, extraits hépatiques injectables, uroformine, vitamine K.

Depuis une quinzaine de jours, la jaunisse semblait pâlir lentement. L'état général était assez bon.

Brusquement, la veille de notre consultation, la malade se plaint d'une suite d'anéantissements, reste inerte dans son lit et se plaint de la tête. On voit s'installer très vite une sorte d'état de torpeur, de plus en plus profonde, entrecoupée par des périodes de violente agitation et de délire.

Nous trouvons la malade en plein coma. A l'examen : foie un peu gros, lisse, ferme. Rate non percutable. T. A. 9/6. Pouls : 140.

Urines ictériques et nettement albumineuses. Pas d'œdèmes malléolaire. Pas d'ascite. Aucun élément purpurique n'est décelé.

Il s'agissait évidemment de la phase terminale d'un ictère grave.

La malade mourait dans la journée sans avoir repris connaissance.

OBSERVATION N° 8

M. R. C..., 54 ans. Fin mars 1948, le malade est atteint d'un ictère sombre, avec prurit mais sans décoloration complète des matières. Pas de fièvre ; aucune douleur.

L'examen pratiqué quelques jours après le début de l'ictère montre simplement : un foie non palpable, un œdème des chevilles, une tension artérielle abaissée à 10/6.

On fait le diagnostic d'ictère infectieux, que confirment les épreuves biologiques.

Traitement : régime, repos, extraits hépatiques, vitamine K, vitamine B.

Pendant les vacances de Pâques, apparition d'un météorisme considérable avec douleurs abdominales, état occlusif et presque syncopal. Le médecin traitant porte un pronostic extrêmement sombre. Puis apparition d'une ascite séro-fibrineuse de volume modéré, en même temps que l'œdème malléolaire s'accroît.

Puis trois semaines environ après son début, l'ictère pâlit, les matières se recolorent et l'ascite, deux semaines après, disparaît.

Le 26-5-1948 il reste une grosse anémie avec mononucléose : 3.100.000 hématies avec anisocytose et poïkilocytose.

6.000 globules blancs avec 48 % de mononucléaires.

Le 9-6-48, le malade va bien mais digère difficilement et reste hypotendu (9/6), asthénique et anorexique.

OBSERVATION N° 9

M. A. P..., 53 ans. Vient consulter pour des troubles digestifs, de l'amaigrissement et des alternatives de constipation et de diarrhée.

Foie normal en apparence.

T. A. 16/9.

Examen clinique négatif.

Antécédents : lithiase rénale avec crise de colique néphrétique il y a une dizaine d'années. Aujourd'hui rien du côté rénal.

Le malade revient trois semaines après. Les signes intestinaux ont disparu mais on constate un ictère franc avec décoloration des matières (par rétention en apparence). Foie débordant légèrement, lisse, ferme, régulier.

On a l'impression qu'il s'agit d'un ictère par rétention, sans doute d'origine cancéreuse (en considérant l'âge du sujet et le début à bas bruit de l'ictère).

Mais les éreuves biologiques viennent redresser le diagnostic :

Mac Lagan : 145 ;
Quick : 1,20 ;
Gross : 1,4.

Il s'agissait donc d'un ictère par hépatite probablement infectieux.

On instaure le traitement habituel.

L'ictère dure un mois environ, puis s'atténue, mais on voit apparaître alors une petite ascite, des œdèmes malléolaires et une fébricule (37°5).

L'état général s'altère progressivement.

Deux mois environ après le début de l'ictère, apparaît une poussée fébrile avec reprise de la jaunisse. Le malade meurt d'hépato-néphrite en quelques jours.

OBSERVATION N° 10

Madame A.-M. M..., 53 ans. Après une période d'asthénie d'une quinzaine de jours, la malade présente en juin 1947 un ictère franc avec décoloration des matières, sans fièvre ni prurit. On note une anémie assez prononcée : 3.000.000 d'hématies.

Sous l'influence du traitement (repos, régime, extraits hépatiques, vitamines K et B), l'ictère rétrocède incomplètement en un mois et demi.

Mais en septembre, à la suite d'un refroidissement, l'ictère récidive avec les mêmes caractères mais ne rétrocède pas.

Fin octobre, apparition d'œdèmes aux membres inférieurs. Amaigrissement progressif.

Un examen pratiqué fin novembre montre : un ictère franc complet qui dure depuis deux mois, des œdèmes des membres inférieurs, un foie de dimensions normales.

Mac Lagan : 275 ;
Gross : 1,5.

A la Noël, l'état de la malade s'aggrave brusquement : apparition en 48 heures d'une ascite avec circulation collatérale légère (signalons à ce sujet la présence chez elle d'un

fibrome à développement antérieur), diarrhée et vomissements, dysprée sine materia, prostration. Pas de température.

Le traitement est encore intensifié. Une injection intraveineuse de 500 grammes de Subtosan est pratiquée quotidiennement. Au bout d'une semaine, l'état général s'améliore progressivement et 15 jours après l'ascite et les œdèmes ont complètement disparu. L'ictère, par contre, rétrocède plus lentement.

Au dernier examen pratiqué en mai dernier, on constate : la persistance d'un subictère. L'état général est en amélioration progressive. La malade a pu reprendre une activité modérée.

Le Mac Lagan reste encore à 150.

L'anémie persiste : 3.500.000 hématies.

OBSERVATION N° 11

Mademoiselle X..., 12 ans, à Aiguillon. Sans aucun prodrome ayant attiré l'attention, un ictère franc se constitue brusquement chez elle le 10 septembre 1947.

La température est à 39°. Il y a de la bradycardie mais pas de prurit. Les urines sont foncées avec présence de pigments et de sels biliaires. Les selles sont décolorées.

La fosse iliaque droite est gargouillante.

Malgré le traitement (repos, extraits hépatiques, vaccins intestinaux), tous les symptômes persistent avec la même intensité quelques jours après.

De plus, un nouvel examen révèle alors une bouffisure de la face, des œdèmes des membres inférieurs et une oligurie extrême.

Cependant une crise urinaire s'amorce dès le lendemain et la malade est en pleine défervescence le surlendmain.

La température revient à la normale.

Les œdèmes disparaissent.

Les selles se recolorent.

Les urines se clarifient et sont surtout très abondantes.

Après huit jours de diarrhée, son frère de 7 ans et sa sœur de 5 ans font un ictère absolument superposable, mais sans œdèmes.

La guérison survient dans les mêmes conditions une dizaine de jours après.

Essai de Synthèse Clinique

L'hépatite épidémique se présente sous la forme d'épidémies tantôt massives, tantôt circonscrites, mais les épidémies familiales que peuvent observer la plupart des médecins ne sont pas négligeables. A ces épidémies massives, circonscrites ou parfois familiales nous devons ajouter que l'on peut constater l'hépatite infectieuse sous la forme endémique ou même sporadique.

La plupart des cas s'observent dans l'hémisphère nord pendant la période hiverno-vernale.

La poussée épidémique récente, favorisée par la seconde guerre mondiale a été l'occasion de multiples observations de cas d'hépatites épidémiques [5-59]. De leur étude, il ressort que le terme d'hépatite épidémique désigne habituellement aujourd'hui une atteinte hépatique d'origine infectieuse, à évolution généralement bénigne, mais qui est susceptible de se compliquer de nombreux accidents et d'aboutir dans certains cas à l'atrophie jaune aiguë de Rokitansky Frédichs. Aussi allons-nousétudier successivement l'hépatite épidémique dans sa forme habituelle bénigne ; nous passerons ensuite en revue ses diverses modalités cliniques et nous décrirons enfin les séquelles qui sont susceptibles de lui faire suite.

FORME HABITUELLE BENIGNE

Typiquement, la maladie se présente, après une phase d'incubation silencieuse, avec des stades préictériques et de convalescence.

Incubation. — Il est difficile de déterminer la durée de cette période pour diverses raisons, au nombre desquelles il convient de signaler la fréquence des porteurs de germes apparemment sains, et celle des formes anictériques ou à début inapparent (Engel, Holler) [32-71]. Le temps d'incubation paraît très variable, mais en général assez long : de 4 à 6 semaines en moyenne, 26 à 28 jours dans les cas ordinaires. L'infection artificielle de volontaires au moyen de secrétions nasales, provenant de cas parfaitement diagnostiqués a donné une durée d'incubation de 30 à 50 jours (Findlay et Martin)[40]. Par ingestion de sérum ou de fèces, on a obtenu 25 jours pouvant être de 16 dans les cas les plus précoces, et jusqu'à 85 pour les cas les plus tardifs. Dans le cas d'inoculation de sérum humain, ce temps varie de 30 à 120 jours. Bien que certains auteurs aient noté des prodromes, en particulier de l'asthénie, la période d'incubation est en général silencieuse.

Phase préictérique. — Annoncée par des frissons, une élévation thermique à 38°5, 39° et quelques nausées — les vomissements sont plus rares —, elle fait songer dans les cinq premiers jours à un état grippal avec courbatures, asthénie, céphalée rétro-

bulbaire, sans que l'on découvre l'herpès, les arthralgies, l'albuminerie, la conjonctivite qui marquent si souvent le début de la spirochétose. Puis apparaissent les troubles digestifs, considérés autrefois comme spécifiques de l'ictère catarrhal, nausées, vomissements, de la diarrhée, ou plus souvent de la constipation. Cette symptomatologie gastro-intestinale, atténuée chez l'adulte, est au premier plan dans les épidémies familiales.

Dans certains cas à évolution typique s'installe alors une courte période sans fièvre, ni symptômes, qui en impose pour la guérison.

Des cas sporadiques survenant dans la pratique civile ont souvent une installation non fébrile et insidieuse ressemblant dans ses aspects à beaucoup de cas d'hépatites par sérum.

Les signes physiques sont rares. On note de bonne heure des sensations de malaise dans l'abdomen et quelquefois une douleur tiraillante dans l'épigastre ou dans l'hypochondre gauche, la constipation est presque toujours de règle. Le foie peut être déjà sensible ; mais son augmentation de volume et sa sensibilité apparaissent en général juste avant ou avec l'installation de l'ictère. Un élément diagnostique important avant l'apparition de l'ictère est fréquemment la biliurie.

Cette période dure habituellement de cinq à sept jours.

Phase ictérique. — Avec l'apparition de l'ictère, on note une recrudescence de courte durée portant sur tous les symptômes. La température s'élève à nouveau en restant modérée, si bien que la courbe thermique revêt, dans les cas typiques, l'aspect en dos de chameau caractéristique des affections à virus.

Elle redevient rapidement à la normale, mais peut rester subfébrile. Les manifestations gastro-intestinales atteignent le maximum de leur intensité : l'anorexie est particulièrement sévère ; les nausées constantes et suivies de vomissements fréquents, la gêne douloureuse épigastrique et la sensibilité hépatique qui doit être mise en évidence par le décubitus latéral droit et quelquefois en faisant tousser ou respirer profondément le malade, sont des symptômes fréquents et caractéristiques. Par un examen attentif on trouve souvent un foie dilaté et sensible ; rarement la rate est palpable.

L'ictère en général atteint son acmé en une semaine environ, puis il décroît lentement. C'est un ictère franc qui s'accompagne d'urines foncées, contenant des pigments et des sels biliaires et le plus souvent d'une décoloration des matières. En général il y a aussi prurit et bradycardie.

Bientôt après son installation apparaît généralement une remarquable amélioration des symptômes, un retour de l'appétit et la disparition de la sensation de malaise. La gêne abdominale, la lassitude et d'autres symptômes peuvent encore persister, mais la sensibilité du foie tend à diminuer et le foie retourne progressivement à son état normal. L'état général est peu touché ; souvent le malade se sent mieux et voudrait se lever ; l'asthénie du début disparaît.

Cette période se prolonge en moyenne pendant 2 à 4 semaines.

L'hémogramme décèle tout au début une polyglobulie passagère avec élévation légère de l'hémoglobine. Les variations de la formule hémoleucocytaire ont un certain intérêt. Howins et Maret [74] nous ont montré que dès le début du stade fébrile à la

phase préicérique, on note de la leucopénie avec lymphopénie et neutropénie puis une lympocytose relative avec fréquemment présence de lymphocytes atypiques ; à la fin de la première semaine, la formule leucocytaire a tendance à revenir à la normale. Elle l'est complètement à la fin de la deuxième semaine.

La phase de convalescence définie comme étant la période suivant la clarification de l'ictère et la cessation de tous les signes de maladie active, se termine habituellement au bout de 7 à 40 jours. Un des signes d'évolution favorable est la reprise de l'appétit associé à une importante crise urinaire.

ELEMENTS DE PRONOSTIC

Sur ce tableau d'ensemble se greffent certains détails dont le pronostic à distance peut tirer enseignement.

I. — PRONOSTIC CLINIQUE

L'âge du malade tout d'abord. C'est lui qui commande la destinée de l'hépatite. Plus le sujet est jeune, plus elle est bénigne, pouvant même passer inaperçue. Aussi si l'hépatite épidémique comme le fait remarquer Withe [151], [152] peut survenir à n'importe quel âge, elle devient de plus en plus accusée à mesure que le sujet vieillit. C'est ainsi que la maladie règne à l'état d'endémie infantile dans les pays

d'Europe orientale. Ceci explique encore que dans les statistiques des différents auteurs on note une majorité de malades âgés : dans les 101 malades de White avec hépatite infectieuse, 60 % avaient plus de 30 ans. Dans la statistique de Moloney, sur 32 cas sporadiques, 20 avaient plus de 35 ans, et parmi ceux-ci un cas sévère et 3 cas mortels survinrent chez les malades de plus de 40 ans. Sur les 30 ictères prolongés qu'a pu observer Chabrol, 3 seulement concernaient des jeunes filles de 13 à 18 ans. La plupart des malades avaient franchi la quarantaine, quatre d'entre eux avaient même atteint ou dépassé 65 ans ; leur ictère traîna en longueur pendant 3 à 6 mois, simulant le cancer du pancréas par sa chronicité et son hépatomégalie. Ceci confirme l'impression générale que les patients âgés ne supportent pas aussi facilement les dommages hépatiques que les sujets jeunes et Jones [80] explique ce fait par l'association avec une intoxication chimique du foie.

La durée de l'incubation serait intéressante à connaître pour le pronostic. Mais nous avons vu combien il est difficile de la déterminer et les variations qu'elle subit selon le mode d'inoculation employé.

Le volume et la sensibilité du foie. Nous avons vu que l'hypertrophie douloureuse du foie est fréquente durant l'évolution de certains ictères épidémiques et, si la découverte d'un syndrome hépato-splénique doit faire d'abord songer à une débilité du foie ou de l'hématopoïese, il importe également de voir en elle un symptôme d'alarme, nous invitant à prescrire une diététique sévère, pour prévenir la rechute ou la persistance de la jaunisse (Chabrol).

II. PRONOSTIC BIOLOGIQUE

Sur quels tests biologiques nous appuierons-nous pour mesurer l'intensité de l'atteinte fonctionnelle des cellules hépatiques — essentielle à connaître comme y ont insisté récemment encore Barker et ses assistants [6], pour éviter la rechute ou l'établissement d'une hépatite chronique — et suivre l'évolution de la maladie ?

Trois signes biologiques sont au premier plan :

La rétention tissulaire de l'eau et des chlorures révélée par la crise polyurique de la convalescence. C'est l'un des mérites de Chauffard s'inspirant des travaux d'Achard, Loeper et Laubry sur le mécanisme régulier de la composition sanguine et sur les rétentions hydro-chlorurées des maladies infectieuses, d'avoir mis en valeur la crise polyurique des ictères bénins. C'est le bocal d'urine qui donne le pronostic le plus fidèle de l'ictère infectieux et de ses complications immédiates ; on ne peut parler de guérison avant d'avoir vu survenir pendant plusieurs jours une débâcle quotidienne de 3 à 5 litres de liquide.

La galactosurie provoquée éclaire le diagnostic mais ne renseigne guère sur l'avenir du malade. Théoriquement elle est basée sur le rôle du foie dans le métabolisme des hydrates de carbone (rôle de stockage sous forme de glycogène). En réalité le fait que l'on mesure la concentration du galactose dans l'urine et non pas son taux et sa vitesse d'élimination en valeur absolue, indique qu'on fait intervenir le mode d'élimination de l'eau. Cette épreuve explore donc non pas une mais deux fonctions hépatiques simultanées, la fonction hydro-carbonée et la fonc-

tion hydrique ; d'après Fauvert, ce serait même surtout une épreuve de l'élimination de l'eau. Aussi peut-elle être perturbée pour de multiples causes extra-hépatiques : fièvre, déshydratation, œdèmes, causes circulatoires, cardiaques, endocriniennes. C'est pourquoi devant les résultats discordants — Schneiderbaur [131] ne l'a trouvé positif que dans un tiers des cas, et il fait remarquer de plus qu'elle n'était pas proportionnelle au degré de l'atteinte hépatique — la plupart des auteurs ne lui accordent pas de valeur. En outre cette méthode de Bauer présente deux inconvénients d'ordre pratique qui ne sont pas négligeables :

1° Elle nécessite des prélèvements d'urine répétés et ponctuels au cours de la journée et quatre dosages relativement délicats.

2° Le galactose est actuellement rare.

Enfin cette épreuve tend à devenir négative au fur et à mesure que la jaunisse traîne en longueur.

La dissociation lipido-cholalique. Il y a plus de 10 ans que Chabrol et Jean Sallet ont insisté sur la baisse du cholestérol total au cours de certains ictères infectieux et qu'ils ont montré le double intérêt diagnostique et pronostique de cette observation. C'est généralement au début de la maladie que le cholestérol est bas ; peu importe à cette date qu'il évolue au taux de 0,50 0/00 ; ce qui est inquiétant, c'est de le voir tomber brusquement alors que l'ictère est installé depuis plusieurs semaines, et que l'on s'attend à trouver dans sa chronicité et son élévation une signature de l'immunité. Cet avertissement de fâcheuse augure est renforcé par l'effondrement du rapport d'éstérification : E/T qui peut s'abaisser au-

dessous de 0,20 à 0,15, conformément aux observations de Tannhauser et d'Epstein.

Durant la première semaine de l'ictère épidémique l'abaissement du cholestérol est d'autant plus curieux que l'on découvre une cholalémie anormalement élevée : c'est ce contraste que Chabrol a bien souligné en parlant de dissociation lipido-cholalique.

On ne la rencontre pas dans toutes les variétés d'ictères catarrhal simple et ceci justifie peut-être le démembrement de ce syndrome en permettant de rattacher certaines de ses formes au domaine mieux défini de l'ictère bénin épidémique (Chabrol).

Signes humoraux de second plan :

En marge de la triade : rétention hydro-chlorurée, galactosurie de degré normal, dissociation lipido-cholalique, d'autres éléments humoraux contribuent à individualiser les ictères bénins mais n'autorisent guère à se prononcer sur leur avenir plus ou moins lointain.

Le taux des phosphatases du sang est abaissé comme l'ont montré Roberts et Mollet-Guy. [98]

L'azotémie n'est pas élevée, comme celle de la spirochétose. Pour Loeper l'hyperprotidémie avec inversion du rapport sérine globuline se verrait au début, mais on ne peut compter sur ces signes pour formuler un arrêt.

La modification du taux des diastases dans le sang bien étudiée par Guelzow [50], peut avoir une indication pronostique.

Sur 50 malades atteints d'hépatite épidémique l'auteur détermine le taux des sérums diastases.

Dans les douze jours qui suivent l'apparition de l'ictère, ce taux se trouve au-dessous ou dans la zone du taux normal.

Du 12me au 18me jour, taux normal ou augmenté ; à partir du 18me jour il est assez élevé pour ne revenir à la normale qu'après guérison complète.

L'auteur estime que l'augmentation du taux des sérums diastases à partir du 18me jour après l'apparition de l'ictère peut être comparée à celle observée en général chez tous les convalescents.

Ainsi l'absence d'augmentation du taux des diastases doit être interprétée comme un signe défavorable.

La coagulation sanguine ne présente pas de modifications nettes.

L'abaissement de la prothrombine au-dessous de 20 % indiquerait une évolution défavorable vers une atrophie du foie et se manifesterait d'ailleurs cliniquement par des hémorragies. Mais ici, une remarque de technique s'impose : certes l'abaissement de son taux sanguin est un signe d'insuffisance hépatique, mais à condition que l'organisme ne soit pas carencé en vitamine K, ce qui est le cas en particulier dans les ictères par rétention où l'absence de bile dans le tractus intestinal empêche l'absorption de la vitamine K naturelle liposoluble.

Aussi avant de doser la prothrombinémie, faut-il, comme l'enseigne Koller, effectuer une surcharge en vitamine K en administrant celle-ci par voie parentérale.

L'abaissement de la prothrombine serait proportionnel au degré d'insuffisance hépatique, mais c'est un test peu sensible et surtout nécessitant de la thromboplastine.

*
**

En résumé, l'hépatite épidémique à virus dans sa forme simple est une maladie bénigne nécessitant toutefois une convalescence d'assez longue durée. Sa symptomatologie très polymorphe se trouve rarement

réunie chez un même malade, et il est intéressant à ce propos de voir la fréquence avec laquelle se rencontrent les différents symptômes en reproduisant la statistique américaine de Conaway et Shaul. [26]

Chez 70 malades, ces deux auteurs ont pu constater cliniquement la présence d'ictère. Chez 27 sujets, la température varia entre 37°5 et 39°. De ceux-ci, 20 se plaignaient de douleurs dans la région du foie à la palpation ; 15 présentaient un foie élargi et douloureux ; 11 un foie élargi et indolore, et chez 1 sujet le foie et la rate étaient palpables.

Le cours de la maladie s'est poursuivi dans tous les cas, sans accidents. Dans les cas fébriles la température devenait normale trois ou quatre jours après l'admission. Les malades avaient été indisposés 8 jours avant d'entrer à l'hôpital et furent évacués au bout de 27 jours d'hospitalisation ; la durée moyenne de l'affection était de 35 jours. L'ictère durait en moyenne 30 jours (de 11 à 79 jours).

Dans les cas d'ictère prononcé et d'anorexie, le malaise abdominal était très accusé ; dans d'autres l'anorexie et les troubles gastriques étaient hors de proportion avec l'intensité de l'ictère. Quatre fois on observa un léger prurit ; les vomissements étaient rares.

L'index ictérique (quantité de bilirubine dans le sang) était en moyenne de 53 mmgr. ; le nombre moyen de leucocytes de 6.640 avec en moyenne 3 % de mononucléaires.

Dans la plupart des cas on notait de la biliurie ; une albuminurie transitoire n'a eu aucune influence sur le pronostic.

Tel est le tableau habituel de l'hépatite épidémique. Mais il n'est pas douteux à la lumière des observations faites en Amérique, en Angleterre comme de celles des cliniciens français, que l'hépatite épidémique peut offrir un pronostic réservé.

Ces aspects symptômatiques sont variés et nous allons les étudier maintenant dans les deux rubriques : formes cliniques et séquelles.

FORMES CLINIQUES

I. — FORMES BENIGNES

1° L'ictère épidémique à rechute. — On s'accorde à penser que dans sa forme habituelle l'ictère épidémique est peu intense et régresse au bout de 7 à 15 jours ; il peut durer jusqu'à 4 semaines. Mais il est possible, comme l'ont signalé Chabrol [20], Fiessinger et Albeaux Fernet [1], d'observer une reprise de l'ictère. L'évolution paraît normale et le malade s'achemine vers la guérison — la température et les troubles digestifs ont disparu — bien que persiste l'anorexie et que la crise polyurique n'ait pas eu lieu.

Ce n'est là qu'une guérison apparente, l'on assiste bientôt à une véritable rechute avec réapparition de l'ictère dont l'intensité dépasse celle de la première atteinte. Cette rechute s'oppose à celle de la spirochétose ictérigène qui est essentiellement fébrile, et accompagne la décroissance de l'ictère.

La fièvre peut d'ailleurs se manifester à nouveau comme au cours de la spirochétose, mais c'est un signe très inconstant. Ce caractère négatif permet alors d'opposer l'ictère épidémique à rechute aux ictères catarrhaux tardivement infectés dont parlent Garnier et Reilly et qui trouvent dans leur poussées fébriles la signature d'une angiocholécystite éberthienne ou colibacillaire. Beaucoup plus constantes sont l'augmentation du volume et de consistance de la rate et du foie.

L'ictère épidémique réalise alors non seulement la triade, jaunisse, gros foie, grosse rate, mais encore la réaction mésenchymateuse de la maladie de Hanot. Au point de vue biologique même, n'avons-nous pas signalé que l'épreuve de Bauer tend au bout d'un mois d'évolution à devenir négative, et au troisième mois de l'ictère épidémique le cholestérol du sang ne peut-il pas s'élever au chiffre de 2 gr. 50 0/00 ? Ce n'est là cependant qu'un tableau éphémère qui s'estompe habituellement en l'espace de 2 ou 3 mois. Pour en fixer les traits et les rendre indélébiles, il faut les retouches successives d'une intervention secondaire et fébrile, se manifestant par poussées.

En tous cas il est légitime de penser avec Chabrol qu'une cirrhose est susceptible d'y trouver son amorce, de même qu'une réaction vésiculaire ou une colique calculeuse peut donner tardivement l'écho de l'angiocholécystite des ictères catarrhaux secondairement infectés.

2° La forme grippale subictérique. Des deux stades observés dans l'hépatite épidémique, stade infectieux préictérique et stade ictérique, l'un peut manquer. Certaines hépatites affectent l'allure d'une maladie infectieuse d'allure grippale sans ictère consécutif. Cette forme constitue le groupe « sine ictéro », et serait relativement fréquente: 10 à 15 % des cas d'après Middleton. Remarquons avec Nobécourt [112] et Lereboullet que ces épidémies s'observent assez souvent à la date des bronchites et des broncho-pneumonies hivernales. Une légère jaunisse est quelquefois décelable et peut faire penser alors que la grippe s'est portée sur le foie. Il importe de bien connaître cette forme grippale anictérique. Dans le domaine des virus épidémiques, elle est le pendant

de la méningite anictérique qu'engendre la spirochétose.

3° **L'ictère catarrhal simple.** D'autres fois on assiste d'emblée à la constitution d'un ictère évoluant sous l'aspect de l'ictère catarrhal simple. Un rapprochement entre les deux maladies et leurs relations ont d'ailleurs donné lieu à de vives controverses. Nous savons aujourd'hui que des jaunisses sans fièvre peuvent faire éclosion dans des milieux où l'ictère épidémique règne en maître depuis plusieurs semaines se propageant comme un feu de paille, d'école en école, de maison en maison, et nous ne sommes plus surpris de ne pas rencontrer à leur début les 5 ou 6 jours d'élévation thermique, qui ont fait si souvent attribuer à la grippe l'invasion de l'ictère infectieux. Il n'est pas douteux que le virus épidémique évolue fréquemment sous le masque de l'ictère catarrhal ; l'étude des signes biologiques nous en donne l'impression, sinon la confirmation absolue. Dans les deux cas, la crise polyurique se manifestera avec son degré d'exception, dans les deux cas l'épreuve de Bauer, sera franchement positive, la lipémie normale ou basse, la cholalémie élevée.

Ainsi on est arrivé peu à peu à considérer l'immense majorité, et pour certains la totalité, des ictères catarrhaux comme des formes sporadiques de l'hépatite épidémique. Notons cependant une nuance: le taux du cholestérol est moins faible au début de l'ictère catarrhal, qu'à la première étape de l'ictère infectieux bénin (Chabrol).

4° **L'ictère catarrhal prolongé.** Nous avons déjà signalé les hépatites à rechutes : la prolongation de celles-ci conduit à l'ictère prolongé prenant le masque tant du point de vue clinique que biologique

d'une rétention biliaire mécanique. Il peut d'ailleurs quelquefois relever d'une véritable obstruction intra-hépatique, comme le cas présenté en novembre 1946 à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris par Noël, Caroli et Paraf. [113]

On retrouve dans les antécédents la notion d'une période fébrile de 5 à 7 jours en moyenne, précédant une jaunisse dont le début coïncida avec la défervescence. Il est illustré dans les premières semaines par la dissociation lipido-cholalique des ictères infectieux bénins que caractérise l'une des plus fortes cholalémies que l'on puisse enregistrer en regard d'une cholestérinémie inférieure au chiffre normal ; plus tard le taux des lipides s'élèvera au fur et à mesure que progressera l'immunité.

Pour illustrer ces trois dernières formes, il nous a paru intéressant de relater ici le cas d'une épidémie familiale rapportée par Chabrol et René Depierre où elles se trouvent curieusement associées.

Une petite fille de 6 ans présente le 8 janvier 1946, un ictère franc et une décoloration des matières, que l'absence de fièvre fait ranger sous l'étiquette **d'ictère catarrhal simple.** Un mois plus tard l'enfant est complètement guérie et a repris le chemin de l'école, lorsque le 6 février sa mère tombe malade à son tour, elle accuse une poussée fébrile à 40°, une courbature et une asthénie qui font aussitôt porter le diagnostic de **grippe ;** mais cette grippe est très particulière pour un observateur attentif, car au cinquième jour, les conjonctives sont subictériques et les urines couleur acajou. Tout rentre dans l'ordre en moins d'une semaine, sans qu'une jaunisse se soit franchement déclarée.

Entre temps le père de l'enfant s'est plaint à la même date du 6 février d'un léger frissonnement, d'une fièvre à 38°. Cinq jours plus tard il est devenu franchement ictérique et au 28me jour, il n'avait pas encore déjauni. On pensait à un **ictère catarrhal prolongé.**

II. — FORMES GRAVES

En opposition avec ces formes où tout compte fait la guérison survient, Mallory a pu étudier 296 rapports d'autopsie : tout en insistant sur l'indice faible de mortalité (0, 5 % d'après Walton) il montre que la mort peut surgir n'importe quand.

1° L'atrophie jaune suraiguë du foie. Dans un premier groupe la mort est la conséquence d'ictère grave d'emblée posant le problème de la parenté de l'hépatite infectieuse à virus avec l'atrophie jaune aiguë du foie : type Rokitansky Frérichs. Tandis que son évolution se précipite en l'espace de 4 à 5 jours, cet ictère grave dont la jaunisse est des plus discrète avec hémorragies et troubles nerveux se traduit entr'autres signes biologiques par l'absence complète de sels biliaires et l'effondrement brutal du cholestérol et de ses esters. De tels cas seraient fréquents dans les pays scandinaves et en Allemagne. Ehrstöm [31] a depuis longtemps rapporté un cas d'atrophie jaune aiguë du foie au cours d'une épidémie frappant 30 enfants ; Herlitz et Norlen [66] signalent un cas identique. Les mêmes observations sont faites en Angleterre en 1927. C.-H.-A. Walton en rapporte 2 cas sur 130 survenus en 3 ans pendant la dernière guerre sur les troupes Canadiennes stationnées en Angleterre.

Une telle éventualité serait par contre exceptionnelle en France. Chabrol en a bien recueilli 2 observations, mais il fait remarquer qu'il n'a jamais pu individualiser ce syndrome chez ses malades par le commémoratif d'une contagion immédiate.

L'explication anatomique de ce syndrome varie d'ailleurs avec les auteurs. En Allemagne, pour les

uns il relèverait des causes les plus diverses (Eppinger, Minkowsky, Wertheimer) : lithiase, cirrhose, syphillis, intoxications, grossesse ; pour les autres il serait la signature d'une hépatite épidémique venant se greffer sur un foie débile.

2° **L'ictère catarrhal aggravé.** Il s'agirait plutôt en France d'ictères aggravés. Chez les malades l'intensité de l'ictère est très variable, il se prolonge, la fièvre persiste et apparaissent bientôt des symptômes hémorragiques ; l'épistaxis et les hémorragies digestives sont les plus fréquentes. En même temps s'installe une torpeur profonde accompagnée parfois d'une véritable confusion mentale. On a alors une chute brutale du rapport d'estérification, signe bien tardif. L'évolution de la maladie est rapide ; la mort survient dans le coma et le collapsus.

La carence du régime en protides peut être l'une des causes de cette évolution vers l'atrophie jaune aiguë du foie : elle était de toute évidence à la 10me semaine de la jaunisse chez la malade dont Chabrol, Fallot et Bergeron [19] ont publié l'histoire. Depuis le début de son ictère cette jeune femme n'avait absorbé qu'une forte quantité de sucre, de rares légumes et quelques fruits. On lui avait interdit l'usage de la viande, pour éviter les fermentations intestinales, et elle avait refusé systématiquement le lait qui lui était offert. C'est avec de semblables commémoratifs qu'on vit s'installer alors la triade redoutable, hémorragies, œdèmes et somnolence.

Ce syndrome est plus fréquent pour Chabrol depuis une dizaine d'années ; il se présente selon des périodes multi-annuelles et rappelons ici, qu'un ancien Maître de notre Faculté, le Professeur Mossé [104] l'avait bien mis en évidence dans sa thèse dès 1874.

III. — FORMES ASSOCIEES OU COMPLIQUEES

1° **Manifestations générales.** Il paraît incontestable que dans l'hépatite épidémique le virus a une diffusion très large : il peut être retrouvé dans les différents viscères pour Boer et Verlinde [143]. Nous ne ferons que signaler parmi les localisations les plus fréquentes les manifestations nerveuses : elles débutent par une céphalée intense, s'accompagnent de réactions méningées et parfois de délire, de convulsions, de coma. Dans d'autres cas on observe des névrites ou des polynévrites.

Les manifestations pulmonaires sont moins fréquentes, elles déterminent de véritables infiltrations parenchymateuses analogues à celles des pneumonies à virus.

Les altérations du système cardio-vasculaire sont plus rares, elles sont surtout d'ordre électrocardiographique.

2° **Manifestations hépatiques.** Au cours de l'évolution de l'hépatite, surtout avec un ictère qui se prolonge, des signes douloureux vésiculaires accompagnés de fièvre revêtent l'aspect d'accidents lithiasiques. La douleur et la fièvre sont d'observation banale et généralement sans gravité au début de l'hépatite épidémique. Elles ne deviennent vraiment inquiétantes qu'au cours d'une jaunisse trainant en longueur. Ce qui est grave c'est de confondre alors l'ictère infectieux et la lithiase, en raison de leur fièvre et de leurs accès douloureux. Les médecins de l'Europe Centrale semblent avoir commis fréquemment cette erreur, il y a quelques 15 ans. Les coliques hépatiques n'étaient point rares au cours des importantes épidémies de jaunisse qui

sévissaient alors, si bien que trompés par ce symptôme, nombre d'observateurs, à l'exemple de Umber, Tietze et Krause, firent opérer leurs malades avec le diagnostic de cholécystite lithiasique ou d'ictère par obstruction.

Bergstrand [7] publie à ce propos une statistique fort impressionnante, établissant que dans 97 observations d'ictère infectieux les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements furent 16 fois assez violents pour que l'on pratiquât une laparotomie.

Les médecins parisiens n'ont pas eu cette curiosité chirurgicale à l'heure où l'ictère épidémique surgissait de toutes parts. Et M. Chabrol écrit : « Personnellement, si j'ai rencontré 3 ictères pseudo-lithiasiques, traînant en longueur et si j'ai fait opérer 2 d'entre eux bien à tort, je dois relater à mon excuse que ces jaunisses avaient évolué toutes les trois sans prodomes fébriles, avec l'allure sournoise et sporadique d'un ictère catarrhal prolongé. Le virus épidémique en était-il responsable ? La question est troublante pour qui conserve le souvenir du mémoire de Berstrand. »

3° **Les œdèmes,** symptôme de grande insuffisance hépatique, n'apparaissent en général que dans les cas de lésions profondes du foie ; l'hépatite épidémique même dans ses formes curables peut se compliquer d'œdèmes avec anasaque, réalisant le tableau de l'hépatite ictérigène et œdémateuse.

Après constitution de l'ictère apyrétique, à allure d'ictère catarrhal mais très intense (Billiru binémie 0, 45, monte à 1 gr. 10) — en général vers le 15^{me} ou le 20^{me} jour se fait une infiltration œdémateuse généralisée frappant à la fois la face, les lombes, la paroi abdominale, les membres inférieurs, envahissant plus rarement les plèvres et le péritoine.

Le foie n'est pas hypertrophié, la rate non appréciable.

La très grande majorité de ces hydropisies évoluent sous une forme curable quelle que soit leur date d'apparition. Cette dernière est d'ailleurs très variable ; dans l'observation de Gâté, Barral et Aulagnier, publiée en 1928, l'œdème précéda de 8 jours l'ictère et rétrocéda complètement le jour où la cholémie fut manifeste. Fiessinger et Walter les ont signalées dans la convalescence. Chez un malade de Garcin vu par Chabrol, l'ictère avait totalement disparu lorsque survint l'ascite. Dans le cas de Mircéa Halita [10] l'œdème apparut à la 3me semaine, chez le malade de Caroli et Cachera [12] au 2me mois.

Le diagnostic de telles formes est souvent délicat ; on s'attachera à noter, comme y insiste Savy, l'absence d'un syndrome d'hypertension portale et le caractère généralisé de l'infiltration qui n'est pas strictement cantonnée au péritoine et aux membres inférieurs comme dans les cirrhoses.

La curabilité de ces hépatites ictérigènes est en général de règle ; mais l'évolution en est longue variant de quelques semaines à 4 mois, la convalescence étant précédée d'une rapide et importante crise polyurique. Certaines d'entre elles aboutissent malheureusement à la mort. C'est le cas observé par Chabrol d'un architecte qui, ayant contracté son ictère dans une ville de la région dévastée, eût le grand tort de continuer ses occupations et de se soumettre à un régime carné excessif.

Au point de vue pathogénique il est vraisemblable que cet œdème tout comme celui des néphroses est sous la dépendance d'une diminution de la tension osmotique des protéïnes. Nous connais-

sons le rôle du foie dans le maintien de l'équilibre protidique du sérum et c'est ce qui justifie l'emploie des réactions sérologiques nouvelles que nous étudierons au diagnostic. Nous verrons que ces réactions sont fortement positives au cours de l'hépatite épidémique, démontrant ainsi une forte perturbation de cet équilibre. L'hypoprotéinémie causée par le régime pauvre en viande, est peut-être aussi à la base de ce trouble. Chabrol cite à ce propos le cas curieux d'un de ses malades, qui vit fondre ses œdèmes après une reprise intempestive de l'alimentation en graisse et albumines au déclin d'un ictère.

LES SEQUELLES

On peut avec Chabrol distinguer quatre sortes de séquelles consécutives à l'hépatite épidémique.

1°. **Les convalescences traînantes.** A la faveur d'une crise polyurique qui s'est souvent prolongée pendant 10 ou 15 jours, l'ictérique s'est progressivement dépouillé de ses pigments et de ses réserves hydrochlorurées ; mais il a également perdu ses forces et son poids. C'est alors qu'il accuse la séquelle la plus immédiate et la plus tenace des ictères infectieux, à savoir l'asthénie, l'épuisement à la moindre fatigue physique ou intellectuelle.

La reprise de l'appétit ne permet pas toujours une restauration rapide. Ces malades sont souvent déprimés et hypotendus comme des Addisoniens ; c'est ce qui a conduit à l'emploi de la désoxycorti-

costérone avec des résultats favorables. La même débilité qui atteint les muscles striés se retrouve aussi dans la musculature lisse du tube digestif : l'estomac et l'intestin sont atones ; la constipation rend les digestions laborieuses si bien que la convalescence est susceptible de s'éterniser.

Ce sont là des circonstances très favorables au développement de la tuberculose. Fiessinger et ses collaborateurs ont insisté sur la diminution de résistance à l'égard du B. K. dans les suites de l'ictère infectieux, maladie anergisante au cours de laquelle la cuti-réaction devient négative (Friman et Waaler). Alphonse et Junet signalent plusieurs cas de primo-infections ou de virages de cuti-réactions dans les suites de l'hépatite épidémique. Il ne faut cependant pas en exagérer la fréquence, pas plus qu'il ne convient de renverser le problème en rangeant le B. K. parmi les germes ictérigènes !

Pouvons-nous préciser davantage la signification des accidents dyspeptiques de l'ictérique convalescent ? Sont-ils suffisamment définis pour nous permettre d'affirmer l'atteinte élective du duodénum et du pancréas par le virus épidémique ?

La localisation épigastrique des douleurs apparaît bien comme l'apanage de l'H. E. à l'exception des autres ictères. Les différents auteurs se sont attachés à mettre en évidence les lésions du duodénum. Pour démontrer que l'ictère était associé à une gastro-duodénite catarrhale, ils ont fait valoir l'antipéristaltisme digestif et les enseignements de la sonde d'Einhorn à la phase aiguë de la maladie. Le tube serait mal toléré ; l'épreuve de Meltzer-Lyon échouerait dans 50 % des cas ; les prélèvements cytologiques mettraient en évidence quelques leucocytes aux côtés de cellules épithéliales cylndri-

ques ; ce seraient là autant de signes d'une inflammation duodénale, s'il faut en croire Pavel.

L'insuffisance de la sécrétion externe du pancréas contribuerait elle aussi à faire naître des malaises gastro-duodénaux. En effet des diabètes ont été décrits après des Hépatites épidémiques : Lebon et Loubeyre [87] d'Alger, ont vu persister pendant plusieurs mois après un ictère catarrhal un diabète sucré. Junet et Alphonse ont rapporté à leur tour un diabète rapidement évolutif apparu quelques mois après une hépatite épidémique, et se terminant par un coma acidosique. Et la lésion du pancréas endocrine pouvait laisser supposer une altération concomittante de la sécrétion externe. Mayo, Robson, Weill [148] de Bruxelles, Lœper et Soulié [91], Laffite et Carrié [113], Pavel [120-121] ont rapporté de nombreux résultats de tubage en faveur de cette théorie : il est vrai que l'insuffisance de lipase pancréatique qu'ils croyaient avoir noté, était la conséquence de la faible teneur du liquide duodénal en sels biliaires.

Plus récemment Schnetz [132] a publié les résultats de ses recherches portant sur 500 cas d'hépatites épidémiques observés de 1940 à 1946. Sur 54 malades où il soupçonnait une atteinte pancréatique, 2/3 présentaient une diminution des 3 ferments : amylase, lipase, trypsine et 1/3 montrèrent une dissociation, diminution de trypsine et de lipase et excès d'amylase. En ce qui concernait la sécrétion interne, il nota chez un premier groupe, une hypoglycémie, chez un deuxième un diabète et chez le troisième un dysinsulinisme. En réalité l'auteur fait remarquer pour ce qui est de ce trouble du sucre sanguin le pancréas peut ne pas être seul en jeu, et que le foie, l'hypophyse, les Sunénales,

les ganglions et le système végétatif peuvent intervenir. Une preuve de plus pour voir dans cette affection contagieuse, une maladie générale susceptible d'atteindre d'autres organes, et d'autres tissus que le parenchyme du foie, capable également de frapper l'émonctoire hépato-biliaire à tous ses étages, depuis les travées de Remak et leurs espaces intersticiels jusqu'au sphincter d'Oddi.

2° **Les réactions vésiculaires** qui constituent les séquelles les plus fréquentes et les plus tenaces de l'hépatite épidémique, ne peuvent désormais nous surprendre. Toutes les hypothèses que nous pouvons émettre pour éclairer leur pathogénie nous sont déjà connues : cholédocite, pancréatite, spasmes musculaires du sphinter d'Oddi, liés à une instabilité neuro-végétative, autant de troubles que nous savons relever de cette maladie.

Quelle est l'expression clinique de ces réactions vésiculaires ? Chabrol et Busson [14] en 1938 en ont distingué 4 variétés et ont bien souligné leur signature commune : la douleur provoquée au palper de la vésicule, lors de la manœuvre d'exploration de Gilbert-Murphy.

Au 1er degré : la palpation systématique du foie s'impose pour les extérioriser ; le malade n'a jamais souffert dans l'hypochondre droit. Il s'est présenté comme un migraineux, souffrant d'une cellulite du cou ou d'une névralgie brachiale ; il a parlé de ses crises d'asthme qui, dans le passé, ont alterné avec un œdème de Quincke ou avec des poussées d'urticaire. Il faut la manœuvre de Gilbert-Murphy, pour synthétiser tous ces faits, en éveillant une douleur précise au niveau de la vésicule.

Au 2me degré, la réaction hépatique se traduit spontanément chez un sujet qui accuse un état dyseptique et une gène anormale de l'hypochondre les vomissements bilieux, les fringales impérieuses qui font place à l'état nauséeux, l'horaire capricieux des troubles gastriques, très souvent une diarrhée prandiale, voilà l'ensemble des signes qui invitent le radiologue à découvrir sous l'écran des spasmes ou des déviations duodénales et que domine une fois encore la manœuvre de Gilbert-Murphy.

Au 3me degré, les réactions vésiculaires atteignent leur apogée dans le tableau bruyant d'une colique hépatique, riche en irradiations phréniques ou solaires : c'est une « crise de foie » au vrai sens du mot.

La répétition des crises douloureuses et de leur branle-bas neuro-végétatif pendant des jours et des semaines, autorise à envisager un 4me degré où l'état de mal biliaire quasi-continu peut se compliquer d'accidents cardio-pulmonaires menaçants : angor pectoris, œdème aiguë, lipothymies et syncopes mortelles. Disons tout de suite que cette forme grave ne s'intègre pas dans le tableau des réactions vésiculaires simples et qu'elle appartient en propre à la cholécystite calculeuse des vieillards et des sujets dont le cœur est taré.

Sur un total de 500 malades venus les consulter pour des douleurs de l'hypochondre droit, Chabrol et Busson ont relevé 120 fois la notion dans le passé d'un ictère épidémique. La cholécystographie montra alors une vésicule globuleuse, parfaitement injectée, mais répondant mal à l'appel du repas de Boyden. Doit-on parler à son propos de spasme sphinctérien, de cholédocite ou de pancréatite ? Ce qui est certain, c'est que la cholédocite

et la lithiase ne ressortent point de l'examen radiologique dans la très grande majorité des cas. Les « crises de foie » auxquelles Paviot a attaché son nom, ne relèvent pas nécessairement d'une congestion œdémateuse d'ordre anaphylactique. Les accidents se coordonnent, si l'on veut bien incriminer une mise en tension de l'ensemble des voies biliaires extra et intra-hépatiques, suivant la théorie de Chabrol et Busson. Ces auteurs l'expliquent par l'hérédité et le terrain, aux côtés de l'épine irritative que la maladie épidémique a laissé derrière elle et ils pensent que cette épine peut provoquer un déséquilibre intéressant la totalité des voies biliaires et entraîner une asynergie portant sur leurs différents segments. Pour eux, en effet, la colique hépatique et ses équivalents ne correspondent pas exclusivement à un spasme de la vésicule, suivant la conception de Hartmann, acceptée par Chiray et Pavel [24], mais plutôt à « une contraction du sphinter d'Oddi et à celle du goulot cystique qui sont plus compréhensibles anatomiquement que celle de la faible musculature des parois vésiculaires ». On a dès lors quelques raisons de penser qu'une asynergie fonctionnelle et une dyskinésie des sphincters biliaires contribuent à la génése de ces distensions persistantes et de leurs réactions neuro-végétatives plus ou moins douloureuses. On ne saurait en être étonné lorsqu'on accepte l'intervention du duodénum dans le syndrome de l'hépatite épidémique et que l'on rajeunit les vieilles théories de Broussais et Virchow à la lumière du tubage d'Einhorn et de la Radiomanomètrie Biliaire.

3°. **Les ictères à répétition** se manifestent par un retour périodique de la jaunisse à plusieurs mois

ou années d'intervalles et se présentent en clinique sous 2 formes de degré différent.

Dans un premier degré la jaunisse est à la vérité fort discrète elle reste dans le cadre des ictères acholuriques, ne permettant jamais de découvrir la réaction de Gmelin. Ces malades, ce sont les plus nombreux, se rattachent assez franchement aux cholémiques familiaux de Gilbert. Leurs ascendants avaient le teint mat et souffraient de crises hépatiques ; eux-mêmes dans leur enfance étaient sujets aux migraines et aux flux bilieux. Devant la bile abondante et fortement colorée que ramène chez ces malades le tubage d'Einhorn Chabrol, Henri Bénard et Gambillard dès 1922, ont pensé que ces sujets produisaient trop de bile et qu'ils la drainaient mal. C'est à leur instabilité neuro-végétative, qu'ils doivent pour une part leurs poussées de jaunisse et leurs douleurs vésiculaires, sous l'influence du froid, de la fatigue et des émotions.

La cholécystite lithiasique n'en guette pas moins tous ces malades à une phase avancée de leur polycholie ; elle sera chez eux d'autant plus précoce que la stase intestinale ou l'entérite membraneuse aura semé l'infection dans leur vésicule, créant ainsi des variations du pH biliaire. L'apparition de cholécystite aiguës et la formation de calculs peut aussi être expliquée par l'intervention des agents infectieux. Comme l'ont montré Popper, Kurz et Gerzn, les agents infectieux injectés dans la circulation, qui ne franchissent pas la paroi d'une vésicule normale, y font irruption lorsque celle-ci est le siège de l'œdème de l'hépatite séreuse expérimentale.

On en arrive ainsi à un 2^{me} degré dans lequel l'ictère est remarquable par son intensité et la chro-

nicité de ses poussées paroxystiques qui évoluent pendant des années. A son apogée c'est un ictère avec décoloration des matières, réaction de Gmelin ; le foie légèrement augmenté de volume fait penser à un foie de cholostase. M. P. Mallet-Guy signale ces cas d'ictères récidivants, chez lesquels il observe une image cholécystographique d'atonie vésiculaire, et croit à un facteur mécanique d'obstacle relatif ou à une angiocholite ascendante. Il rejoint en cela M. Chabrol qui rapporte 5 ou 6 observations pour lesquelles il fait la part de la cholédocite et de la pancréatite inflammatoire.

Les cirrhoses méta-ictériques. On connaît depuis les travaux de Fiessinger et Albot [37], de Chabrol et Cottet [17], de Lœper, Lemaire et Varay [90], de Chiray, Albot et Bouvrain [23] en France, de Hope Seiler, Reiche [125], Lepehne [86], Antonelli [3] à l'étranger, une variété d'ictère grave cirrhogène, se développant sur un foie déjà malade, proie facile d'un virus cirrhogène, soit apparemment intact comme l'ont observé Lepehne et Bergstrand au cours d'hépatites épidémiques. Leur existence avait été primitivement révélée par Mossé (Thèse 1874), Marchand et Mallory [36].

Dans le premier cas, l'ictère est révélateur et fait découvrir une hépatite sous roche. On retrouve dans l'etiologie de ces cirrhoses un certain nombre de facteurs toxiques ou infectieux, incriminés dans la génèse de tout ictère : l'alcol d'abord, la spirochétose, la syphillis, la tuberculose, l'absorption de certains médicaments tels que l'atophan (Frenzel), certaines intoxications professionnelles, dues entre autres, au tétrachlorétane (Fiessinger et Wolf). Les hépatites épidémiques surajoutées peuvent alors nous expliquer certaines cirrhoses dites méta-ictéri-

ques. C'est ce que M. Chabrol désigne sous le terme de « Virus de rencontre ». Comme il l'a souligné dans son rapport de 1946, il est des prétendus ictères cirrhogènes que les virus de rencontre font germer depuis plusieurs années sous nos yeux. Ils sont loin de constituer la maladie à eux seuls, ils ne la font éclore qu'à la faveur d'une hépatite depuis longtemps sous roche, et c'est le rôle du clinicien suivant en cela l'exemple du géologue, de chercher à démêler ces appoints successifs.

Il n'en reste pas moins vrai que l'éventualité d'un ictère précurseur véritablement générateur d'une cirrhose semble pouvoir exister. Hanot [54] et ses élèves, Chauffard [22] et Gilbert [47] ont été implicitement favorables à cette conception. Ils pensaient qu'un même germe infectieux présidait d'abord à l'apparition de l'ictère, puis, tardivement à la cirrhose du foie. Ils voyaient dans le cycle évolutif de ce genre hypothétique la grande raison des poussées inflammatoires et croyaient pouvoir expliquer par les vagues d'assaut et les rémissions de ce microbe, l'évolution lente d'une maladie susceptible de se prolonger pendant 7 ou 8 ans. Or, dans sa forme à rechute l'hépatite épidémique peut entraîner une réaction intertitielle diffuse, sans grande atteinte du parenchyme du foie, hormis les cas fort rares dans nos régions d'atrophie jaune aiguë. Nous savons d'autre part, que si la fièvre de l'ictère épidémique appartient presque exclusivement à sa phase d'invasion, si elle revêt habituellement les traits d'une affection grippale devançant l'éclosion de l'ictère, il n'est pas rare de voir survenir quelques semaines plus tard, lorsque la jaunisse traîne en longueur, les oscillations d'une fièvre intermittente qui fait prononcer les mots d'angiocholite, de germe de sortie, d'ictère catarrhal secondairement infecté.

Ces poussées inflammatoires qui se greffent sur le fond mésenchymateux de l'ictère épidémique ne peuvent-elles pas le conduire au stade fibreux de la cirrhose biliaire ?

Et voici d'autre part que nous parvient d'Outre-Atlantique une nouvelle conception des cirrhoses. C'est en partant de l'observation des œdèmes de famine que les médecins anglo-saxons ont édifié la conception des cirrhoses de famine. Ils avaient vu les 2 ordres de manifestations morbides évoluer côte à côte, avec la même hydropisie, chez des enfants et dans des milieux hindous que l'alcoolisme n'avait jamais entachés. Les déductions et la généralisation furent faciles : certaines carences alimentaires, ne figurent-elles pas à l'origine des curieuses cirrhoses du foie, que ne peuvent faire valoir dans leurs antécédents, la surcharge alimentaire et l'abus des boissons ?

L'expérimentation est venue fournir à cette thèse des arguments solides. Dans une première étape, les recherches de Best, Hersley et Huntzman, de Channon et Wilkinson, de Tucker et Eckstein, se sont attachés à préciser les points suivants :

1.) On peut déterminer sur le rat, en 2 à 3 semaines, une importante infiltration graisseuse du foie, par un régime riche en graisse et pauvre en protides.

2.) Cette infiltration graisseuse est grandement facilitée par l'administration quotidienne de la cystine.

3.) Elle est empêchée par l'administration quotienne de la choline et surtout de la méthionine.

Une deuxième phase s'ouvrit ensuite, durant laquelle les biologistes s'ingénièrent à graduer le

régime des graisses, de manière à produire des survies de 3 à 4 mois. Ici se placent les travaux de Gyorgy et Goldblatt [52], de Webster [147], de Blumberg, et Mc Collum [9], d'Himsworth et Gynn [67], qui ont réparti leurs animaux en plusieurs lots, les rats privés de cystine, de méthionine, de choline ont présenté un cirrhose très démonstrative ; les rats soumis à l'action de la méthionine ont échappé à cette réaction conjonctive : voilà les faits dominant qui ressortent de ces expériences.

Il est facile de transposer ces notions en pathologie humaine et de faire valoir, dans une conception éclectique, que l'hépatite épidémique favorise le développement des cirrhoses. L'anorexie et la gastro-duodénite des sujets qui en sont les victimes réduisent trop souvent la part des protides dans leur alimentation ; elles entravent d'autre part l'absorption des vitamines. Nous devrons nous en rappeler pour conduire notre traitement.

Diagnostic

Le Diagnostic d'hépatite épidémique est resté longtemps un diagnostic clinique, et le reste encore tant que des examens de laboratoire spéciaux (culture ou séro-diagnostic) ne seront pas entrés dans la pratique. Bien qu'ils n'apportent pas par eux-mêmes le diagnostic, un groupe de procédés relativement simples, doit être cependant pratiqué afin d'évaluer le dommage hépatique et d'orienter ainsi les indications thérapeutiques.

Sauf en cours d'épidémie, **l'hépatite épidémique dans sa période préictérique et dans sa forme anictérique,** ne peut guère être reconnue en pratique. La notion d'épidémicité, de contacts avec des personnes ictériques, joint aux symptômes cliniques, particulièrement l'anorexie sévère et la nausée, la sensibilité hépatique et la biliurie, sont d'une importance capitale pour l'établissement du Diagnostic. L'erreur est alors fréquente avec la **grippe,** la température est moins élevée (rarement plus de 38° 5) ; les rachialgies, les courbatures y sont moins accusées. La netteté des signes digestifs doit enfin éveiller des soupçons. Signalons également que dans certains cas on a pu être orienté vers une **primo-infection** par des images d'infiltrat pulmonaire ou d'adénopathies hilaires. Les signes digestifs très marqués ont fait également soupçonner quelques fois une **appendicite.**

A la période ictérique, le diagnostic pose de multiples problèmes, d'autant plus que, comme l'a montré White [151], l'hépatite infectieuse peut survenir à n'importe quel âge, on devra donc la différencier de tous les autres ictères à étiologies bien caractérisées :

Ictère infectieux typho-paratyphique, dysentérique par le séro Δg.
Ictère infectieux syphillitique : de la période secondaire avec manifestations cutanées concomittantes et notion de contamination.
Ictère infectieux pneumococcique.
Ictère infectieux septicémique.
Ictère infectieux toxique (tétrachlorétane, atophan, etc...), notion étiologique précise de la nature du toxique.

Remarquons que certains admettent l'origine infectieuse par virus épidémique de tous les ictères que nous venons de citer. Quant aux germes identifiés, ils correspondraient à des germes de sortie.

Il faudra aussi éliminer, surtout s'il y a recrudescence fébrile, la **spirochétose ictéro-hémorragique** : l'ictère est rouge orangé ; la présence du spirochète et plus tard le séro-Δg tranchent le problème.

Il n'en reste pas moins que cliniquement et du point de vue du laboratoire, l'hépatite infectieuse aiguë et l'hépatite causée par différents produits chimiques ou toxines bactériologiques se ressemblent les unes les autres. [116] La distinction est habituellement difficile et dans quelques cas impossible, sauf en cas d'intervention évidente d'un facteur toxique pour le foie. D'ailleurs les mêmes

principes de traitement peuvent être appliqués à presque toutes les formes d'atteinte hépato-cellulaire.

Aussi le problème le plus sérieux et le plus décisif en vue du traitement de l'ictérique reste-t-il de distinguer l'ictère médical de l'ictère chirurgical [86-151]. Dans une éventualité l'intervention chirurgicale peut sauver la vie, tandis que dans l'autre une intervention exploratrice peut précipiter l'atteinte hépatique et la mort. Ce diagnostic différentiel entre l'atteinte cellulaire et l'obstruction extra-hépatique reste basé sur l'interprétation soigneuse des antécédents et sur l'aspect clinique de la maladie. Le mode d'installation, la durée et l'évolution de l'ictère, la présence, le caractère et la localisation de la douleur, l'apparition de l'anorexie et de la nausée, la dimension et la sensibilité du foie, la présence ou non d'une rate palpable ou élargie et d'une vésicule biliaire plus ou moins sensible fourniront des indications précieuses. Nous savons maintenant que l'ictère dû à l'obstruction ne constitue pas une contre-indication chirurgicale ; la préparation du malade et l'évaluation des fonctions hépatiques ont grandement réduit la mortalité des opérations chirurgicales sur les voies biliaires. Tel est le résultat d'une période d'observation croissante et d'études de laboratoire de plus en plus poussées. Les tests ainsi établis constituent un important facteur pour limiter les erreurs de diagnostic.

De nombreux ouvrages on été écrits concernant la valeur de ces tests et leurs résultats comparés dans les maladies du foie et les obstructions extra-hépatiques [134-150]. Nous allons nous borner à essayer de déterminer la valeur des épreuves les

plus couramment employées en France depuis une quinzaine d'années, et celles de quelques épreuves plus nouvelles. Nous verrons ensuite quel parti nous pouvons en tirer pour établir notre diagnostic.

Les épreuves les plus employées en France jusqu'à ces dernières années (et maintenant encore) étaient celles qui ont été étudiées et mises au point par les deux grandes écoles françaises d'hépatologie de « l'entre deux guerres », l'école de Noël Fiessinger qui a établi et diffusé la technique de l'instantané hépatique, et l'école de Chabrol, qui s'est attaché à montrer l'intérêt du dosage comparatif de la cholémie et de la cholalémie d'une part, du cholestérol total et du cholestérol estérifié d'autre part.

I. — INSTANTANE HEPATIQUE

L'instantané hépatique basé sur « l'asynergie fonctionnelle » du foie comprend 3 épreuves explorant 3 fonctions.

1° La détermination de l'indice biliaire plasmatique et la réaction de Hymans van den Berg [76] sont basées sur la mesure de la bilirubinémie. Ce dosage est intéressant à pratiquer dans tout état hépatique surtout s'il n'y a pas d'ictère cliniquement décelable, mais cette épreuve ne renseigne pas sur l'origine de cet ictère (car les origines respectives des bilirubines directes et indirectes sont sujettes à caution) et on n'est pas encore d'accord sur le fait de savoir si on interroge par ce moyen la cellule hépatique ou le tissu réticulo-endothélial. Au demeurant, il ne s'agit pas à proprement parler d'une épreuve fonctionnelle, mais d'un simple dosage d'un composant normal du sang.

2° L'épreuve des concentrations galactosuriques fractionnées que nous devons à MM. Fiessinger, Thiébault et Dieryk [38] est dérivée de l'épreuve de Bauer. Elle représente le prototype classique de l'épreuve d'exploration fonctionnelle du foie. En réalité nous avons déjà montré qu'il s'agit surtout d'une mesure indirecte de l'élimination de l'eau. Or nous verrons plus loin les avantages et les inconvénients qu'il y a à explorer le foie sous cet angle.

3° L'étude des éliminations biliaires provoquées repose sur les travaux de Rowntree, qui ont montré que certains dérivés de la phénolphtaléine sont électivement éliminés par la bile. En Amérique s'est généralisée l'utilisation du sulfobromo-phtaléinate de soude (bromosulfaléine) qui constitue outre-Atlantique un examen de routine (test de Rosenthal). En France le Professeur Fiessinger a proposé une technique analogue qui emploie un dérivé halogène de la résorcinolphtaléine, le rose bengale. En réalité, c'est ici comme pour la cholémie, le tissu réticulo-endothélial que l'on explore beaucoup plus que la cellule hépatique. De plus le défaut d'excrétion du rose bengale peut aussi bien résulter d'une insuffisance hépatique que d'un obstacle mécanique apporté à l'excrétion de la bile. Or c'est précisément le but que nous cherchons de différencier l'hépatite de l'obstruction biliaire.

II. — EPREUVES PROPOSEES PAR L'ECOLE DE CHABROL

L'école de Chabrol a préconisé d'autres épreuves :

1° **Dosages comparés de la cholémie et de la cholalémie.** Grâce à la réaction phosphovanillique, telle que l'ont mise au point Chabrol, Charonnat et Cottet [16], le dosage des sels biliaires constitue une technique simple et précise. Rappelons que sa limite de sensibilité qui est de 8 milligrammes par litre ne permet pas normalement chez l'homme de déceler des sels biliaires dans le sang. Au cours des ictères la cholalémie s'élève jusqu'à des taux de 200 et 300 mgr. par litre. Lorsqu'il y a hyperbilirubinémie, l'association d'une augmentation du taux des sels biliaires dans le sang permet d'authentifier l'origine hépatique de l'hyperbilirubinémie, ce qui n'est pas toujours possible si on se contente de doser seulement les pigments. De plus la comparaison du taux des pigments et de celui des sels permet d'opposer la formule de l'ictère par rétention où pigments et sels sont retenus parallèlement à celle de l'ictère par hépatite où ils sont souvent dissociés. En réalité les ictères par rétention finissent par être dissociés eux aussi, car les sels biliaires qui sont normalement excrétés par la bile et réabsorbés par l'intestin (ce sont toujours les mêmes qui « servent ») passent dans le sang et sont excrétés par les reins, de sorte qu'ils finissent par s'épuiser et par disparaître du sang. Au total cette épreuve différencie mal l'ictère par hépatite de l'ictère par obstruction. Par contre elle est utile pour apprécier la gravité d'une hépatite et suivre son évolution.

2° **La détermination du rapport cholestérol estérifié-cholestérol total.** Le cholestérol existe normalement dans le plasma sanguin sous deux formes : cholestérol libre et esters du cholestérol. La proportion relative de ces deux formes est remar-

quablement constante : les 2/3 environ du cholestérol sont sous forme estérifiée, ce qui avec la technique du dosage de Bloor, donne comme moyennes normales : cholestérol estérifié = 1 gr. 30 à 1 gr. 50 / cholestérol total = 2 gr. à 2 gr. 20 = 0,60 à 0,75. En 1926 Tannhauser et Schaber transportèrent ces considérations expérimentales sur le plan de la clinique et depuis les résultats pratiques montrent que ce test renseigne fidèlement sur l'état de la cellule hépatique. Dans l'ictère par rétention pur, le taux des 2 cholestérols s'élève parallèlement, le rapport n'est pas modifié. Au contraire s'il y a atteinte cellulaire, l'estérification étant entravée, il y a une modification du rapport différente selon l'importance des lésions ou de l'inhibition fonctionnelle. Dans la grande insuffisance hépatique qui répond en clinique au tableau de l'ictère grave, se produit une chute massive des esters du cholestérol qui peut aller jusqu'à leur disparition à peu près complète (estersturz de Tannhauser). Comme l'a montré le Professeur Chabrol, le cholestérol total est lui aussi abaissé mais plus discrètement que les esters, de sorte que le rapport E/T est nettement abaissé. Quelquefois le rapport est peu modifié mais ses deux termes sont alors très abaissés. Dans l'insuffisance hépatique modérée, telle que par exemple la réalise couramment l'ictère « catarrhal », le cholestérol total est normal ou quelquefois un peu augmenté (traduisant ainsi probablement une certaine gêne de l'élimination biliaire), mais le chiffre des esters est diminué parfois modérément, parfois d'une façon massive jusqu'à disparaître à peu près complètement. Cette chute isolée du cholestérol estérifié n'a d'ailleurs aucune signification quant au pronostic.

Hélas ! ce test possède deux inconvénients d'ordre pratique :

1. Les dosages sans être très difficiles sont assez longs et délicats.
2. Le dosage des esters du cholestérol nécessite de la digitonine, substance pratiquement introuvable en France, à l'heure actuelle.

3° Il faut rapprocher de ce test, la **réaction sufo-phosphovanillique** mise au point par MM. Chabrol, Charonnat et Blanchard [15], c'est une réaction colorée destinée à l'évaluation des lipides sanguins, de tout un ensemble qui comprend, d'après les auteurs, « les acides gras non saturés, le cholestérol estérifié et certains alcools ou aldéhydes supérieurs ». Voici d'après les constatations des auteurs les résultats apportés en clinique par la réaction S. P. V. :

1° Dans les ictères par rétention, augmentation dans l'ensemble parallèle à celle du cholestérol total.

2° Au cours des ictères infectieux bénins, chiffres sensiblement normaux.

3° Diminution proportionnelle à la gravité, dans les hépatites et cirrhosses tendant vers l'ictère grave.

D'autres épreuves ont été proposées et utilisées, les unes classiques, les autres plus récentes.

III. — EPREUVES D'ELIMINATION URINAIRE

1° **Epreuve de la diurèse provoquée de Vaquez et Cottet.** [28] — Excessivement simple, elle consiste à mesurer les urines éliminées deux heures après

l'ingestion par le sujet à jeûn et couché de 600 gr. d'eau. Normalement cette eau doit être à peu près intégralement urinée dans ce temps avec une densité peu supérieure à 1.000. Normale s'il s'agit d'une obstruction cholédocienne, cette élimination est dans l'insuffisance hépatique retardée et la densité plus élevée et cela proportionnellement à la gravité de l'atteinte cellulaire.

2° **Epreuve de l'élimination de la quinine** proposée par Salvatore Miano.[102] Après absorption de 0 gr. 15 de sulfate de quinine, on recherche celle-ci dans les urines par la réaction de Tanret 30 minutes, 2 heures et 12 heures après. Normalement il ne doit pas y en avoir. Il y a des causes d'erreur du fait du manque de spécificité de la réaction de Tanret.

3° **Epreuve de l'hippuricurie provoquée ou épreuve de Quick**[123] récemment perfectionnée par les Américains. La base théorique de cette épreuve est que la synthèse de l'acide hippurique, par conjugaison de l'acide benzoïque et du glycocolle est le fait d'une activité hépatique. Elle consiste à administrer du benzoate de soude jadis par voie orale, actuellement par voie veineuse (pour éviter un défaut d'absorption intestinale) et à doser l'acide hyppurique dans les urines recueillies dans l'heure ou les heures suivantes. Pour une injection de 1 gr. 80 de benzoate de soude, 0 gr. 70 à 0 gr. 95 d'acide hyppurique sont normalement excrétés. Le taux d'acide hyppurique est diminué en cas d'insuffisance hépatique, proportionnellement à l'intensité de l'atteinte parenchymateuse. Très en honneur en Amérique, utilisée en France surtout par Caroli, elle n'en présente pas moins les inconvénients inhérents à toutes les épreuves d'élimination urinaire :

interférence des fonctionnements hépatique et rénal et du métabolisme de l'eau. Celui-ci peut être perturbé pour de multiples causes extra-hépatiques, fièvre, déshydratation, œdèmes, causes circulatoires, cardiaques, endocriniennes et toutes ces causes modifient profondément les résultats des épreuves, dites « hépatiques » basées sur ce principe. Ceci ne diminue d'ailleurs nullement leur valeur, mais il est nécessaire d'insister, avec Fauvert, sur la nécessité d'une critique de l'épreuve dans chaque cas particulier.

IV. — EXPLORATION DES ACTIVITES ENZYMATIQUES DU FOIE

1° Le taux des phosphatases sanguines. — Alors que normalement la phospatasémie n'excède pas 1, 2 à 3, 5 unités Bodansky, les chiffres excédant 10 unités seraient, au cours d'un ictère, significatifs d'une obstruction cholédocienne. Cette opinion soutenue par Roberts, Mallet Guy [98] et ses collaborateurs, a été très contestée par Chabrol, Fiessinger, Bergeret et Varay. Les Parisiens aussi ont affirmé que ce n'était un critère « ni constant, ni spécifique » (Chabrol) et qu'en particulier on peut voir des augmentations phosphatasiques, de signification « pseudo-chirurgicale », au cours d'ictères par hépatites.

2° La cholinestérase diminue, comme l'a montré le Professeur Fiessinger en particulier, dans les atteintes cellulaires diffuses du foie. Mais elle diminue également dans de nombreux autres cas. Enfin, l'absence complète de spécifité de ce test limite beaucoup sa portée comme moyen de diagnostic.

3° Nous avons déjà étudié **le dosage de prothrombine.** Rappelons que l'abaissement de la prothrombinémie serait proportionnel au degré d'insuffisance hépatique, mais c'est un test peu sensible et surtout nécessitant de la thromboplastine.

V. — LES REACTIONS SEROLOGIQUES

La base de ces réactions réside dans les perturbations de l'équilibre des différentes fractions protidiques, et surtout des diverses globulines. On a cherché à mettre en évidence ces modifications « qualitatives » du sérum par des conditions favorisant la floculation ou la précipitation ou la coagulation.

Nous ne parlerons pas des réactions de **Takata** (floculation en présence d'un réactif à base de sublimé), de **Weltmann** (coagulation par la chaleur de dilutions de sérum en milieu chloruré calcique) ou de **l'or colloïdal** qui manquent absolument de spécificité et n'ont plus désormais qu'un intérêt historique.

Il n'en est plus de même avec certaines réactions du même type, telles la réaction de Gross et surtout la réaction de Hanger et la réaction de Mac Lagan, toutes deux mises au point ces dernières années par les Anglo-Saxons, et devenues depuis outre-mer des épreuves de routine.

1° **La réaction de Gross.** — Elle consiste à déterminer la quantité de liquide de Hayem qu'il faut ajouter à 1 cm^3 de sérum sanguin pour obtenir un trouble suivi de floculation. La quantité normale est de 2 cm^3 et au-dessus. Les signes patho-

logiques sont au-dessous de 2. Sa technique est comme on le voit d'une extrême simplicité. Le principal reproche qu'on peut lui faire est d'être assez peu précise, car sa gamme n'est pas assez étendue.

2° La réaction de Hanger. — Proposée en 1939 par Hanger [53], est basée sur le fait, observé par l'auteur, que des émulsions d'un antigène « céphalin-cholestérol », extrait du cerveau de brebis, sont douées d'un pouvoir floculant vis-à-vis du sérum de patients porteurs d'une inflammation active, ou d'une désintégration du parenchyme hépatique, alors qu'elles restent stables chez des sujets normaux. Cette réaction a été employée sur une très grande échelle pendant la guerre, au cours des grandes épidémies d'hépatites ictérigènes à virus. Sa valeur a été confirmée par de nombreux auteurs (Patek, Rosenberg, Hoagland et Shanck, Watson, Mateer, Baltz, Marion et Hollands, Dick, Makari). En France cette réaction n'est pas encore pratiquée sur une grande échelle par suite de la difficulté à se procurer de l'antigène céphalin-cholestérol. MM. André Varay et Lucien Costil ont pu cependant réaliser 150 déterminations et ont rapporté leur résultat à la séance du 16 avril dernier à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris. Leur protocole confirme les travaux américains et montre que dans les ictères par hépatite, la réaction est fortement positive, dès la période préictérique et pendant toute la durée de la jaunisse se prolongeant plusieurs semaines ou davantage après sa disparition. Elle est également fortement positive dans les formes anictériques. Dans les ictères par obstruction, elle est négative. Dans les cirrhoses elle est fonction des poussées évolutives, qu'elle permet de mesurer

ainsi que de l'action du traitement. Dans les cancers du foie, elle est moyennement positive ou négative. Chez les hépatiques banaux, elle est variable.

La réaction se montre donc à la fois très sensible et pratiquement spécifique, et il ne fait aucun doute qu'elle représente l'un des meilleurs tests de dépistage de l'atteinte cellulaire du foie. Sa technique, bien que simple, nécessite cependant une grande rigueur : âge de l'antigène, préparation des solutions, état de la verrerie, récolte du sérum par nombreux contrôles. Elle est enfin parfois positive partiellement dans l'endocardite infectieuse, le paludisme, les pneumonies, les lupus erythémateux, la mononucléose infectieuse et au stade terminal des néphrites. Il n'est d'ailleurs pas impossible que dans ces cas, elle témoigne de l'atteinte du parenchyme hépatique.

3° **La réaction de Mac Lagan** (Thymol-turbidity test). — Mise au point par Mac Lagan [97] en 1944, perfectionnée par Shancke et Hoagland [135], elle paraît à l'heure actuelle le meilleur test d'insuffisance hépatique. Elle est basée sur une modification qualitative (et encore assez mystérieuse dans sa nature exacte) des globulines sanguines et qui seraient le stigmate spécifique de l'insuffisance fonctionnelle de la cellule hépatique. Sa technique est très simple, elle consiste à mesurer à l'électrophotomètre le trouble provoqué par le sérum pathologique, sur un réactif consistant en une solution saline de thymol tamponnée par des sels barbituriques.

Cette réaction, très étudiée dans les milieux anglo-saxons, l'a été aussi à Paris par le Professeur Fauvert, et son interne Lucien Hartmann, en

liaison avec le Professeur Besançon et son chef de laboratoire le Docteur Barbier. A Toulouse, le Professeur Darnaud et le Docteur Ferret ont pratiqué cette réaction sur de nombreux malades atteints de diverses affections hépatiques et extra-hépatiques, et ont commencé une série d'expériences sur l'animal. Jusqu'à présent leurs résultats corroborent entièrement ceux des auteurs américains, c'est-à-dire que :

1° Cette épreuve donne des chiffres normaux dans les ictères par rétention, même avancés.

2° Les chiffres sont au contraire très augmentés dans les ictères par hépatites, du type ictère infectieux bénin, simple ou prolongé. Ces chiffres élevés subsistent même sur les sujets ayant présenté un ictère de ce type plusieurs mois auparavant, et qui gardent comme séquelles de légers troubles dyspeptiques.

3° Les chiffres sont également très élevés au cours de cirrhoses.

4° L'insuffisance hépatique légère, notion jusqu'à présent si vague, se traduit par des chiffres légèrement au-dessus de la normale (de l'ordre de 80 à 100 à l'électrophotomètre de Meunier) intermédiaires entre les chiffres normaux et les élévations massives (de l'ordre de 200) des insuffisances hépatiques graves.

En somme, cette épreuve paraît être une des techniques des plus simples, des plus spécifiques et des plus sensibles d'investigation fonctionnelle du foie. Comme causes d'erreur les Américains signalent : la lymphogranulomatose, les « pneumonies atypiques », les « anémies », les « infections chroniques », au cours desquelles le thymol-turdibity test

serait positif en dehors de toute insuffisance fonctionnelle du foie. Cette carence n'a pas été observée à Toulouse, où les auteurs ont par contre rencontré des néphroses lipoïdiques avec des thymol-tests très élevés, sans qu'il semble exister une insuffisance hépatique, ils ont mis ce fait sur le compte du trouble important des protides sanguins dans cette affection. Ces modifications de l'équilibre protidique du sérum expliqueraient peut-être la positivité faible de certaines réactions sérologiques syphillitiques au cours des ictères. Il est très vraisemblable que ces fausses réactions douteuses relèvent d'une cause analogue, quoique plus rarement en jeu, à celle qui fait floculer le sérum vis-à-vis de l'antigène céphalin cholestérol et provoque le trouble sur la solution de thymol. Remarquons enfin que l'extraction des lipides du sérum de sujets atteints d'hépatite n'affecte pas la floculation à l'antigène céphalin cholestérol, ainsi qu'elle le fait pour la réaction de thymol turdibity (Varay et Costil). La comparaison entre les deux réactions suggère donc une perturbation complète des constituants protidiques du sérum et de leurs liaisons lipidiques.

*
**

Il nous est facile maintenant d'apprécier l'ampleur du secours que le laboratoire peut nous apporter dans le diagnostic d'hépatite épidémique.

Dans la période préictérique, et dans les cas d'hépatites infectieuses sans ictère, la démonstration de bilirubine et de taux anormaux d'urobiline dans l'urine, une floculation de céphaline positive,

et le test de thymol-turbidity, seront des résultats particulièrement significatifs.

Dans la période ictérique de l'hépatite infectieuse, l'intensité de l'ictère peut être mesurée par de plus précises déterminations de la bilirubine sérique. Le Hanger et le Mac Lagan sont fortement positifs.

Pour suivre l'évolution de la maladie, l'acide hippurique, le galactose, le cholestérol, plus particulièrement la détermination du rapport E/T ou la réaction sulfophosphovanillique, seront très utiles. Les tests de Hanger ou de Mac Lagan seront au contraire d'une faible utilité dans ces cas puisqu'ils restent très positifs même longtemps après la guérison. Cette lenteur du retour à la normale de ces réactions au cours de la maladie épidémique, justifie d'ailleurs largement les préceptes de prudence formulés par les cliniciens pour la convalescence de cette catégorie d'ictériques.

De toutes façons, le vieux principe de Fiessinger reste debout. Les épreuves doivent être multiples et pratiquées simultanément car les diverses fonctions hépatiques ne sont pas perturbées parallèlement. Si on ne pratiquait qu'une seule épreuve même très sensible, même très spécifique, on s'exposerait à passer à côté du diagnostic, dans de nombreux cas. Il est nécessaire aussi, comme Watson [146] l'exprime, « de se faire une idée des différentes fonctions du foie, en vue de déterminer sa capacité au travail, en temps qu'unité synergique ».

Il faut faire ces épreuves aussitôt que possible et les répéter assez souvent pour pouvoir suivre l'évolution de la maladie.

Il ne faut pas enfin être trop systématique, et

juger exclusivement sur des chiffres. La médecine ici comme ailleurs n'est pas réductible à quelques opérations mathématiques. Tout résultat doit être interprété en corrélation avec les faits cliniques et apprécié avec bon sens.

Ainsi l'usage correct et l'interprétation des tests de laboratoire en relation avec un historique soigneux et un examen physique complet, entraînera un diagnostic correct dans la presque totalité des cas.

Anatomie Pathologique

Il est évident que les perturbations de la fonction hépatique qui caractérise cliniquement l'hépatite épidémique trouvent leurs origines dans des modifications histologiques du foie. Mais l'anatomie pathologique de cette maladie est restée relativement obscure jusqu'aux épidémies de la deuxième guerre mondiale.

Rokitansky [128], dès 1842, isola l'ictère dû à une nécrose massive de la glande hépatique et découvrit pour la première fois l'atrophie jaune aiguë du foie. 23 ans plus tard, Virchow [144] émit l'hypothèse d'une inflammation catarrhale obstruant par « un bouchon muqueux » l'orifice vatérien pour expliquer la forme bénigne, transitoire de la jaunisse habituellement observée chez les jeunes. Il proposa pour désigner cette affection le terme d' « ictère catarrhal » qui fut aussitôt universellement adopté et domina les idées médicales pendant trois générations. Cependant quelques auteurs — Flindt [42] dès 1890, Cockayne [25] en 1912, Linstedt [89], Ehrström [31] et Wallgren [145] — envisageaient une parenté possible entre les deux maladies et établissaient simultanément le parallélisme entre le nombre d'hépatites et celui des morts par atrophie jaune aiguë du foie. Malgré tout, l'opinion générale des médecins ne fut guère influencée et encore en 1930 Bergstrand [7] rapportait de Stockolm une épidémie « d'atrophie

jaune aiguë du foie », sans se soucier de l'épidémie d'hépatites qui sévissait au même moment dans le sud de la Suède.

Pourtant on s'apercevait de plus en plus que les malades mourant d'hépatites présentaient régulièrement une nécrose massive du foie, mais on croyait à une complication surajoutée simplement terminale. La première démonstration de la dégénérescence hépato-cellulaire fut décrite par Eppinger [34]. Au cours de la première guerre mondiale, il observa 4 cas d'hépatites chez des soldats blessés qui moururent de tétanos plutôt que d'insuffisance hépatique. Les voies biliaires ne présentaient aucun obstacle ni aucune inflammation alors que les cellules hépatiques étaient victimes d'un processus dénératif tellement étendu qu'il le compara à une atrophie jaune aiguë en miniature. Mais la preuve de l'atteinte hépatique à toutes les phases de la maladie ne pouvait être obtenue que par des biopsies systématiques. Certaines avaient été rapportées, mais elles ne concernaient que des cas individuels et cliniquement atypiques chez lesquels un diagnostic hésitant avait provoqué une exploration chirurgicale du malade (Klemperer, Killian et Heyd [84], Schrumpf [133]). C'est la mise au point en 1939 par Roholm et Iversen [127] d'une technique de biopsie du foie par aspiration qui permit pour la première fois des études systématiques portant sur des groupes de malades. Cette méthode fut aussitôt adoptée dans les autres pays et Dible, Mc Michael et Sherlock [39] en Angleterre, et Axenfeld et Brass [4] en Allemagne l'utilisèrent avec des succès identiques. Mais les plus vastes recherches concernant l'anatomie pathologique de l'hépatite épidémique furent réalisées sans aucun doute par les auteurs

américains au cours de l'épidémie survenue dans l'armée américaine pendant la récente guerre. Du printemps 1942 au mois d'avril 1945 Lucké et Mallory [93] ont étudié 296 rapports d'autopsies ; pendant l'automne 1944, l'hiver et le printemps 1945, 160 biopsies du foie provenant de 137 volontaires à différentes phases de la maladie ont été recueillies par Horan, Jolliffe et Mallory [72]. C'est dire que la plupart des données histopathologiques que nous rapportons sont des données américaines qui n'ont peut-être pas reçu confirmation en France, mais qui, devant l'abondance d'un tel matériel biopsique peuvent cependant être tenues pour réelles.

Nous étudierons séparément les formes à issues fatales et les formes bénignes.

I. — FORMES A ISSUES FATALES

La plupart des cas d'hépatites mortelles peuvent être classées cliniquement et pathologiquement dans une des deux formes suivantes :

La forme subaiguë dans laquelle la mort survient après un délai plus ou moins long de 20 à 50 jours en moyenne pouvant aller jusqu'à une centaine de jours, mais rarement avant 10 jours. Elle est illustrée par l'épidémie suédoise de 1927, rapportée par Bergstrand et par les cas survenus dans l'armée américaine en 1942, et au début de 1943, rapportés par Lucké. [92]

La forme suraiguë ou foudroyante dans laquelle la mort survient en général dans les dix premiers jours. De pareils cas ont été étudiés par Lucké et

Mallory après août 1943 et plus récemment par Wood. [153]

Malgré des différences certaines entre ces deux formes, il y existe assez de points de ressemblance et on observe suffisamment de formes transitoires pour se rendre compte qu'il ne s'agit pas de deux maladies distinctes, mais d'une vaste catégorie de réactions issues d'un même désordre fondamental.

A) PATHOLOGIE HEPATIQUE

Le processus pathologique essentiel de la maladie est avant tout une atteinte hépatique.

Dans la forme subaiguë l'organe est grossièrement déformé. Il est habituellement plus petit qu'à l'état normal, pesant 1.000 à 1.400 gr., mais pouvant atteindre 600 gr. Il peut quelquefois être au contraire hypertrophié selon les proportions relatives des processus nécrotiques ou régénératifs. Sa surface est irrégulière, déprimée, ridée avec des placards rouges alternant avec des nodules saillants jaune verdâtres.

Dans la forme suraiguë l'altération est au contraire diffuse et uniforme. Fréquemment l'organe est légèremnt ridé, il peut être ferme, mais il est habituellement mou et peut être tellement flasque qu'il tend à s'affaiser quand on le pose sur une table. La couleur est extrêmement variable, jaune, rouge, ou même pourpre, et souvent piqueté. Sur une coupe transversale les dessins peuvent être exagérés, ressemblant à une forme extrême de foie muscade ou peuvent être totalement effacés. Quelquefois la congestion est tellement intense que la surface

de coupe ressemble plus à la rate qu'au foie. Dans la plupart des cas on ne peut pas à l'examen microscopique soupçonner la nécrose massive du parenchyme que seule révèlera l'examen microscopique.

Microscopiquement les deux formes de la maladie diffèrent moins qu'au simple examen macroscopique. Les images observées avec des proportions variables se ramènent à deux types principaux, la nécrose des cellules hépatiques et la réaction inflammatoire. Dans aucun de ces deux types, il n'y a de dislocation de la trame réticulée ; on observe seulement un tassement dans les zones où les cellules parenchymateuses ont disparu.

La nécrose est presque invariablement centrale. Dans la forme subaiguë elle est régulière dans sa distribution. Elle atteint certains lobules en totalité, d'autres seulement en partie. Dans la forme foudroyante la distribution est plus uniforme et il ne subsiste qu'une étroite bande de cellules viables à l'extrême périphérie des lobules. Dans les deux formes il s'agit d'une nécrose autolytique plutôt que coagulante et même dans les cas à évolution foudroyante avec des survies de 3 jours seulement, les cellules atteintes ont habituellement complètement disparu.

La réaction inflammatoire est rencontrée la plupart du temps dans le stroma des espaces portes et dans les espaces interlobulaires beaucoup plus rarement à l'intérieur du lobule. Elle est à prédominance d'histiocytes, de lymphocytes et plamocytes, mais on y rencontre toujours un petit nombre de neutrophiles et d'eosinophiles. Une autre preuve de l'inflammation est l'endophlébite des veines sushépatiques et des autres veines efférentes. Les réac-

tions inflammatoires périportales et intralobulaires sont habituellement plus prononcées dans les cas suraigus que dans les cas d'évolution un peu plus prolongée. L'endophlébite centrale, au contraire, est plus accentuée dans les cas subaigus.

Un processus de régénérescence survient à la fois dans les cellules hépatiques et dans l'épithélium des canalicules biliaires. La régénération de ce dernier est la première en date et la prolifération des canalicules biliaires peut déjà être évidente dans les cas suraigus, même avec des survies de 2 ou 3 jours seulement. Dans les cellules hépatiques au contraire, la réaction de remplacement n'apparaît qu'après une période latente de plusieurs jours. C'est l'absence d'une telle réaction des cellules hépatiques qui sert à différencier anatomiquement la forme foudroyante de la forme suraiguë. Quand elle apparaît enfin, c'est toujours dans la région périphérique des lobules qu'on aperçoit une réaction hyperplasique des cellules hépatiques de remplacement. Les cellules nouvellement formées sont souvent hyperplasiées et multinuclées et ce n'est que rarement qu'elle reconstitue des lobules normaux. Partout où la destruction lobulaire a été complète la régénération ne se fait pas, et il se crée à sa place de larges foyers déprimés d' « atrophie rouge » qui séparent les nodules régénératifs dans la forme subaiguë.

B) PATHOLOGIE EXTRA-HEPATIQUE

Par comparaison aux grosses modifications que subit le foie, on ne rencontre guère de lésions remarquables dans le reste du corps et tout ce

que l'on observe peut être rattaché à une destruction du parenchyme hépatique.

Les voies biliaires extrahépatiques ne montrent aucune trace d'occlusion si ce n'est quelquefois la présence qui peut être considérée comme fortuite d'un petit bouchon muqueux dans la voie principale ou la papille de Vater.

L'hyperplasie lymphoïde est fréquente, particulièrement dans les formes aiguës et elle peut être généralisée ou localisée aux ganglions abdominaux.

La rate est habituellement légèrement hypertrophiée ; de 200 à 300 gr. en moyenne, elle peut atteindre exceptionnellemnt 500 à 600 gr. Dans les formes aiguës, l'hypertrophie dépend de la congestion et de l'hyperplasie ; dans celles à évolution plus longue, elle prend progressivement les caractères qu'entraîne chez elle l'hypertension portale.

L'entérite phlegmoneuse fréquemment observée comme complication terminale des formes subaiguës n'est pas observée dans les formes foudroyantes.

L'ascite se voit dans les deux et elle augmente en fréquence avec la chronicité.

Les reins dans les cas aigus montrent une surcharge graisseuse des tubes contournés proximaux et dans les formes subaiguës on peut observer une néphrose biliaire de sévérité modérée.

Malgré la prédominance des symptômes cérébraux dans les cas aigus, on note une encéphalopathie légère non spécifique. Ceux de durée plus prolongée montrent occasionnellement une légère infiltration lymphocytique des méninges et un manchon lymphocytaire des petits vaisseaux dans les

ganglions de la base. Ces lésions ne traduisent pas une infection directe du système nerveux central par le virus.

II. — FORMES BENIGNES

C'est ici que la méthode biopsique prend toute son importance et permet de comparer entre eux les différents stades de la maladie et d'observer le progrès ou la régression des lésions. Nous décrirons d'abord les lésions microscopiques observées au cours de la phase active de la maladie, dans les périodes ictériques et préictériques, dans les formes subictériques et anictériques, puis celles observées au cours de la phase de convalescence.

A) PHASE DE MALADIE ACTIVE

1° Période ictérique. Malgré la prédominance possible de l'une d'entre elles, 6 images sont rencontrées constamment dans le stade ictérique.

1. *Infiltration inflammatoire péri-portale.* Celle-ci peut être superposable à celle observée dans les cas mortels. Il y a toujours prédominance de mononucléaires ; hystiocytes et lymphocytes sont très nombreux, mais des plasmocytes sont habituellement présents. Neutrophiles et eosinophiles peuvent être toujours rencontrés et ces derniers sont quelquefois nombreux. Les cellules ne montrent aucune trace de dégénérescence ou de nécrose. Dans bien des cas on note une tendance des cellules inflammatoires à infiltrer la périphérie du lobule.

2. *Inflammation intralobulaire.* Dans le lobule lui-même les cellules réticulo-endothéliales sont partout

hyperplasiées et hyperchromatiques. Elles contiennent fréquemment à la fois des pigments biliaires et des vacuoles de graisse. On observe en outre de nombreux foyers d'hystiocytes. Quelques-uns de ceux-ci peuvent se former localement peut-être à partir des cellules de Küpfer car des mitoses sont occasionnellement observées. Ils peuvent se rencontrer soit dans les sinusoïdes, soit dans l'espace de Disse. Fréquemment ils sont groupés autour de la cicatrice d'une cellule hépatique nécrosée qui a été exclue de la travée.

3. *Dislocation des travées.* La disposition normale radiée des travées hépatiques est ordinairement effacée. Celles-ci sont plus ou moins larges suivant l'atrophie ou l'hyperplasie des cellules. Elles semblent s'enchevêtrer et leur continuité est fréquemment interrompue, la trame est défigurée et des foyers de condensations peuvent être observés.

4. *Dégénérescence et nécrose des cellules hépatiques.* Décrit pour la première fois par Axenfeld et Brass, cette forme de nécrose consiste en une dégénérescence acidophile de cellules individuelles en un certain point du lobule. Le cytoplasme de la cellule normale devient homogène, est intensément éosinophile. Le noyau devient d'abord pycnotique, se fragmente ensuite et finalement disparaît. Les cellules séparées de leurs voisines et de la membrane sinusoïdale perdent leur forme polygonale et se rétrécissent en un corps hyalin sphérique, quelque peu ressemblant aux « globes hyalins » (corps de Councilman) de la fièvre jaune. Il est exclu de la travée cellulaire et passe dans l'espace de Disse ou quelquefois dans les sinusoïdes. Dans chaque éventualité il constitue le foyer d'une agglomération de monocytes.

Une autre forme de dégénérescence, mais beaucoup moins fréquente, est un boursoufflement du cytoplasme. La cellule peut multiplier 4 ou 5 fois son volume normal ; le cytoplasme devient extrêmement pâle et semble être formé de granulations largement séparées, mais la graisse ne peut être mise en évidence. Le noyau peut devenir atypique et les cellules sont fréquemment multinuclées. Ce type de lésion ne se voit habituellement qu'à la partie centrale du lobule.

5. *Régénérescence.* Pendant toute la durée active de la maladie, on observe de nombreuses images de multiplication cellulaire. Elles sont particulièrement nombreuses dans les périodes aiguës et souvent semblent disproportionnées par rapport à la nécrose visible. 5 mitoses et quelquefois plus se voient fréquemment dans un seul champ et des mitoses multipolaires ne sont nullement rares. Il est possible que les nombreuses cellules multinuclées représentent des essais avortés de multiplication cellulaire.

Ces images de multiplication cellulaire sont beaucoup moins fréquentes au niveau de l'hépithélium des canalicules biliaires. Un allongement et une torsion de ces canalicules indique cependant une certaine activité proliférante dans la majorité des cas.

6. *Stase biliaire.* Dans les formes ictériques les canalicules biliaires sont légèrement dilatées et des microcholothromboses peuvent y être régulièrement observées. De petites vacuoles de bile sont aussi présentes dans le cytoplasme des cellules hépatiques. Ces deux processus sont très nets et se voient habituellement dans la partie centrale du lobule.

2° **Période préictérique.** — Dans toutes leurs biopsies faites au cours de cette période les auteurs américains ont observé une réaction inflammatoire périportale et intralobulaire, une dislocation des travées, des foyers de nécrose et de nombreuses cellules en voie de multiplication. Toutes ces lésions égalaient ou même dépassaient en intensité celles rencontrés dans la période ictérique. Les images de stase biliaire ne furent trouvées que dans un seul cas où la biopsie avait été faite 24 heures avant l'apparition de l'ictère.

3° **Formes subictériques.** — Les observations furent absolument identiques à celles de la période préictérique. La stase biliaire ne fut jamais rencontrée mais l'intensité des phénomènes inflammatoires dégénératifs et régénératifs était sensiblement égale à celle observée au cours de la période préictérique.

4° **Formes anictériques.** — Les mêmes lésions, la stase biliaire exceptée, furent encore observées mais avec une intensité modérée.

B) PHASE DE CONVALESCENCE

Lorsque la convalescence est normale, la « restitutio ad integrum » est obtenue en général au bout d'un ou deux mois environ, cet intervalle de temps étant d'ailleurs essentiellement variable selon les individus. La lésion qui se révèle la plus constante au cours de cette période est une infiltration inflammatoire, continue périportale. Les foyers inflammatoires intralobulaires et la nécrose hyaline de quelques cellules hépatiques furent également fréquemment observées. Une légère persistance de

stase biliaire ne fut trouvée qu'une seule fois, mais fait nouveau, rarement observée dans les phases actives de la maladie, des vacuoles graisseuses s'étaient développées dans de nombreuses cellules.

Au cours de récidives les lésions furent absolument les mêmes que celles observées lors d'une attaque initiale. Aucune trace de lésion hépatique permanente attribuable à la première atteinte ne fut jamais retrouvée.

Au cours des convalescences traînantes les observations furent tantôt négatives, tantôt douteuses, et tantôt nettement positives. Dans ces dernières les lésions étaient essentiellement similaires à celles rencontrées lors d'une convalescence normale : l'inflammation périportale et intralobulaire et la nécrose hyaline en foyers persistaient, mais on ne retrouvait aucune trace de stase biliaire, la disposition normale des travées s'était rétablie, et des images de multiplicaion cellulaire n'étaient que rarement observées.

Remarques. — Dans les formes mortelles une nécrose centrale massive autolytique a été invariablement rencontrée. Dans les formes bénignes elle peut être observée, mais elle est exceptionnelle.

Une autre lésion fréquemment rapportée a été décrite sous le vocable de dégénérescence hydropique ou granuleuse des cellules hépatiques. Elle est plus marquée au centre du lobule et elle est souvent associée à une nécrose centrale, dont elle ne représenterait peut-être, comme l'ont suggéré Roholm et Iversen, qu'une première étape.

Traitement

L'hépatite épidémique étant avant tout une maladie contagieuse, il y a lieu d'envisager successivement les moyens de prévention et le traitement proprement dit.

I. — PREVENTION

Bien que l'agent infectieux n'ait pas encore été parfaitement isolé, sa présence a été démontrée dans les selles des malades pendant la période préictérique, et au début de la période ictérique ; elle paraît très vraisemblable dans les secrétions nasopharyngées et l'urine. La thérapeutique préventive comportera donc des précautions semblables à celles utilisées au cours de la fièvre typhoïde pour éliminer la contamination fécale. Les malades devront être isolés, leurs selles désinfectées et toutes les précautions concernant leur vaisselle et leur literie soigneusement observées, surtout pendant la période active de la maladie.

Des épidémies dues apparemment à une contamination de l'eau de boisson ont été décrites dans des camps ; malheureusement les méthodes

ordinaires de purification de l'eau ne détruisent pas l'agent infectieux. Aussi, des précautions touchant à l'état sanitaire des camps doivent-elles être soigneusement observées.

Bien que l'hépatite épidémique et l'hépatite par sérum homologue ne semble pas relever absolument du même virus, il sera bon cependant de chercher à éliminer pour les transfusions de sang complet, plasma ou sérum, les donneurs potentiellement infectés [49-79]. Cette sélection sera difficile car l'agent infectieux peut être présent dans le sang bien avant que le laboratoire ou la clinique ne le mettent en évidence [43-119]. Aussi il ne faudra pas hésiter à éliminer les donneurs présentant le moindre signe clinique ou de laboratoire d'hépatite infectieuse, ceux qui ont eu une jaunisse dans l'année, ou ont été en contact avec d'autres ictériques ou ont eux-mêmes reçu des injections de sang, plasma, sérum ou vaccins.

Une transfusion n'est d'ailleurs pas nécessaire pour transmettre la maladie et les auteurs anglo-saxons ont récemment insisté sur l'importance de la « pathologie par la seringue » [8-159]. Ceci impose la nécessité absolue au cabinet médical, comme en pratique clinique ou hospitalière de l'emploi de seringues parfaitement stérilisées pour toute piqûre intramusculaire, sous-cutanée ou intraveineuse.

Le sérum de convalescent ou pour certains [43-79-140] la fraction « gamma » des globulines du plasma humain administré pendant la période d'incubation, aurait un rôle préventif ou d'atténuation dans l'hépatite épidémique. Mais cette même globuline gamma se montre inefficace à prévenir l'hépatite par sérum homologue [126]. Les radiations ultra-violettes détruiraient par contre l'agent infec-

tieux de cette dernière [108-114]. Certains auteurs [49] s'en sont servi avec succès.

II. — TRAITEMENT

Il n'existe pas à ce jour de thérapeutique spécifique de l'hépatite épidémique, mais l'expérience clinique acquise pendant la guerre a montré l'efficacité d'un traitement médical bien conduit.

Rappelons quelques données anatomo-pathologiques essentielles :

1° Le virus de l'hépatite épidémique détermine des lésions très précoces de la glande hépatique. Des ponctions biopsies faites le premier jour de la jaunisse montreraient une hépatite avancée. Il faut donc admettre que la lésion du foie commence en même temps que les prodromes qui sont d'ordinaire considérés comme de simples troubles gastro-intestinaux.

2° Des lésions témoignant d'une atteinte profonde de la glande hépatique. Pourtant la trame réticulaire des lobules n'est pas complètement détruite et la faculté extraordinaire de régénération des cellules hépatiques permet le plus souvent leur guérison rapide.

C'est pourquoi tous les efforts thérapeutiques ne doivent viser qu'à prévenir les complications et à aider les processus naturels de réparation. On évitera par conséquent toute thérapeutique intempestive chimiothérapique actuellement inopérante dans l'hépatite épidémique.

Le premier médicament de l'hépatite épidémique sera le repos.

Les auteurs américains [75] ont apprécié son influence lors des épidémies qui frappèrent leurs troupes pendant la guerre. Ils ont montré que l'activité provoque une exacerbation de la maladie.

Pendant la période aiguë ictérique, le manque de repos au lit a été apparemment responsable de l'évolution d'hépatites bénignes vers des issues fatales en quelques semaines. Dans de nombreux autres cas, la sévérité et la durée de la maladie ont été grandement influencées.

Pendant la période de convalescence, tandis que l'ictère pâlit et que les symptômes cliniques s'effacent, si une restitution suffisante ne s'est pas encore établie, la reprise précoce de l'activité peut provoquer un retour de l'ictère accompagnant une rechute clinique sévère et prolongée.

Il est clair enfin qu'une activité poursuivie pendant la période préictérique a aussi une influence nuisible sur la maladie et la preuve en est que les volontaires infectés [11] qui continuent à travailler même peu de temps après l'inoculation développent plus facilement que les autres la maladie.

Au contraire, les malades qui observent un repos au lit strict pendant une période suffisante se remettent plus vite et plus régulièrement : ceux qui n'ont qu'une courte période de repos, ou ne se maintiennent pas strictement au lit, ont une maladie prolongée qui tend souvent vers la chronicité.

En pratique le repos au lit sera institué le plus tôt possible et maintenu au moins pendant 20 jours ; il sera prolongé si le foie reste gros. Il sera aussi strict que possible. Quant à la reprise

de l'activité normale elle ne sera autorisée que trois semaines après le lever.

Le régime doit retenir notre attention : il faut éviter les carences dont le retentissement hépatique nous est familier depuis les travaux de Glynn et d'Himswort [48-68-69]. Au cours des récentes épidémies d'ictères infectieux qui ont frappé les troupes anglo-saxonnes, des milliers de soldats ont été répartis expérimentalement en trois lots, pour éprouver les avantages respectifs du régime carné, du régime végétarien et du régime des graisses.

Ce dernier n'a exercé aucune action sur la durée de la maladie, si l'on en juge par les statistiques de Clifford Wilson, d'Hoagland [70] et de leurs collaborateurs. Cependant un excès de graisse dans l'alimentation est mal toléré et peut provoquer une anorexie sévère. L'alimentation hyperprotidique se serait révélée beaucoup plus désirable, et faciliterait notamment la régénération du tissu hépatique. Elle a non seulement réduit la durée de l'ictère, mais encore la convalescence, tout en évitant la perte des forces, l'amaigrissement et la dépression nerveuse qui figurent parmi les suites fâcheuses de la maladie.

En présence d'un ictère épidémique, nous croyons indispensable de sérier les étapes. Il sera sage de s'en tenir à la diète hydrique et glucosée pendant la période fébrile, tant que le bilan azoté n'aura pas été établi. Le lait et les aliments hydrocarbonés ne viendront qu'après la défervescence. On recommandera les petits repas fractionnés à base de farineux, légumes finement hâchés, compote et jus de fruits sucrés. L'élargissement du régime se fera avec la reprise de l'appétit et de la diurèse. Le régime carné n'est vraiment légitime que

dans les ictères traînant en longueur ; comme nous l'avons observé au cours de l'étude clinique, une alimentation trop pauvre en protides peut être rendue responsable de leur évolution, vers le syndrome de l'ictère catarrhal aggravé.

Les boissons ne seront ni trop abondantes (risque d'œdèmes), ni trop limitées (risque d'acidose et de déshydratation).

Des purgatifs cholérétiques et des cholagogues seront utiles à faibles doses. Les lavements froids sont classiques pour lutter contre la constipation, associés aux antipasmodiques. L'administration intraveineuse de sels biliaires aurait pour Chabrol un rôle bactéricide et de choc vis-à-vis des manifestations septicémiques.

L'emploi des traitements de protection ou d'épargne du foie est d'une utilité incontestable.

1° *Les adjuvants endocriniens du glycogène.* Tout en rappelant le rôle primordial de la glycogénèse hépatique, mise en lumière par Claude Bernard dans son expérience du foie lavé, il importe de souligner l'influence des glandes endocrines sur cette fonction essentielle de l'économie.

Le glycogène domine toute la physiologie du foie : c'est lui l'animateur indispensable de la glande hépatique : il facilite la combustion des acides gras « au feu des hydrates de carbone », il préside à la formation de l'urée, à la biligénie pigmentaire et saline à l'estérification du cholestérol, à la sulfo-conjugaison, à tous les actes complexes que nous groupons sous le titre de fonction anti-toxique du foie. Aussi a-t-on cherché à renforcer la glycogénèse et du même coup les réactions générales de défense de l'organisme.

C'est à l'insuline du pancréas que la parenchymés schutzthérapie du foie a fait d'abord appel, avec les travaux de Umber [141]. Les auteurs allemands ont fondé sur elle de grands espoirs pour emmagasiner les hydrates de carbone dans les cellules de la glande hépatique ; malheureusement les analyses histo-chimiques de Rathery ne les ont pas couronnés, pas davantage les expériences de perfusions poursuivies par Fiessinger et Henri Bénard. Cette double série de recherches a même démontré que l'insuline à forte dose provoquait la disparition du glycogène et non sa fixation.

Nous devons aux travaux de Britton, Sylvette et Klyne en 1938, une notion fondamentale : l'ablation des cortico-surrénales réalise sur le chien une hypoglycémie et une baisse du glycogène hépatique et musculaire. C'est au lendemain de cette expérience qu'Eppinger et Rossle ont édifié leur théorie de l'hépatite séreuse mettant en cause des perturbations osmotiques dans le métabolisme du potassium et du sodium, au travers des capillaires et des membranes intersticielles du foie. Le traitement de l'ictère catarrhal par l'hormone corticosurrénale en a été la conséquence. Von Pulver s'en est inspiré pour prescrire avec succès dans un cas d'ictère grave le glucoside de l'acétate de désoxycorticostérone, commercialisé sous le nom de percortène.

Toute autre est la signification des travaux que le traitement de la maladie d'Addison par les stéroïdes II vient de suggérer que ces corps favoriseraient la phosphorylation et du même coup l'augmentation du glycogène hépatique du foie.

2° *Les complexes vitaminiques.* Sans vouloir soulever le problème complexe des vitamines en patho-

logie hépatique, rappelons quelques données essentielles :

a) Le foie absorbe les vitamines liposolubles : c'est en territoire intestinal, grâce à l'émulsion et à l'hydrotropie des sels biliaires qu'il permet l'introduction de la vitamine K indispensable à la coagulation sanguine, et la provitamine A, nécessaire à la nutrition et à la défense anti-infectieuse. Une trop forte restriction en graisse dans le régime alimentaire provoque la carence de ces deux principes nutritifs.

b) Le foie réalise la synthèse de certaines vitamines : la meilleure preuve en est donnée par la transformation de la provitamine A, ou carotène, en vitamine A.

c) Le foie met en réserve nombre de vitamines. L'abondance de la vitamine D dans les graisses hépatiques est un fait bien connu. La vitamine PP figure au taux de 17 mgr. dans le foie normal, alors que le sérum sanguin en renferme seulement 7 mgr. La vitamine C peut être en défaut au cours des hépatites dégénératives accompagnées d'œdèmes.

d) Mais la mise en réserve des vitamines est elle-même subordonnée à l'équilibre alimentaire. Un régime exclusivement hydro-carboné augmente les besoins de l'organisme en vitamine B, et aboutit à une avitaminose. La riboflavine ou vitamine B2 intervient directement au sein de la glande hépatique dans le métabolisme des protides, des lipides et surtout des glucides. Quant à la vitamine B6 ou pyridoxine, elle provoquerait par son excès une hyperglycémie et par sa carence une stéatose hépatique expérimentale.

En pratique les auteurs recommandent d'employer le complexe vitaminique B. De préférence on recourra à la levure de bière (60 à 90 gr. par jour de poudre), absorbée dans du jus de tomate. Sinon on utilisera les tablettes de complexe vitaminique B.

La vitamine C est fournie par le régime.

Enfin, la vitamine A, associée à la vitamine D, peut être administrée.

S'il y a augmentation du temps de coagulation, on aura recours avec intérêt à la vitaminothérapie K.

3° *Certaines substances protectrices* que l'on a dénommées lipotrophes et qui semblent avoir pour effet de faciliter la lipodiérèse.

Si l'abus des graisses est dangereux pour les hépatiques, l'abondance de certains acides gras est un signe biologique favorable au cours des affections du foie.

L'accumulation des graisses est nocive durant leur traversée intestinale, lorsqu'en l'absence des sels biliaires, elles échappent à l'action saponifiante du suc pancréatique, faute d'émulsion ou d'hydrotropie.

Elle est non moins fâcheuse lorsqu'après l'absorption des lymphatiques chylifères les acides gras saturés ne peuvent subir le phénomène de la β-oxydation et s'attardent sous les traits de ces produits intermédiaires : acide diacétique, acide β-oxybutyrique, que l'on trouve à l'origine du coma acidosique, dans la cirrhose hypertrophique du diabète bronzé.

Par contre les acides gras non saturés sont de bon augure, lorsqu'ils figurent à un taux élevé

dans le sérum sanguin. Que nous les dosions sous les traits des esters du cholestérol ou qu'ils apparaissent à l'état libre derrière la réaction sulfo-phosphovanillique, nous pouvons par eux entrevoir l'intégrité ou la déchéance de la glande hépatique.

Or, les travaux modernes des biologistes anglo-saxons nous ont montré que dans cette mobilisation des graisses que renferme le parenchyme du foie, le premier rôle revient actuellement à la choline et aux acides aminés, ayant la méthionine pour chef de file et le pouvoir de réaliser le phénomène de la transméthylation. [138] De plus, les travaux de Harrison et Long en 1945 ont démontré que la caséine, la cystine et la choline figurent parmi les substances les plus actives qui concourrent à la régénération des protéines hépatiques.

Mais si la méthionine réalise un heureux trait d'union entre le soufre de la cystine et le groupement méthyl de la choline, on tend à penser actuellement que son action nécessaire n'est pas suffisante. Il ressort des recherches de Rosse et de ses collaborateurs sur les hydrolysats de protéines qu'aux côtés des trois acides aminés de premier plan : la méthionine, la cystine et le tryptophane, il convient de faire intervenir simultanément d'autres amino-acides secondaires : histidine, leucine, isoleucine, théonine, lysine, arginine, phénylalanine, ceci nous explique que sinon la meilleure source, du moins la plus complète de ces substances protectrices lipotropiques sera une alimentation riche en caséine (fromages frais, lait écrémé) et en protéines. Non seulement la thérapeutique par la méthionine représente un traitement très onéreux puisque 2 gr. de méthionine par

jour représentent actuellement une dépense mensuelle de 25 livres sterling, mais encore il ne semble pas que la choline (Richardson) et la méthionine donnent de meilleurs résultats que le régime hyperprotidique simple, constatent Higgins [65], Hoagland, Pollack [149]. L'action de la cystine serait plus favorable. Comme on le voit, ces documents sont quelque peu contradictoires. Ce qui compte surtout dans le pronostic, c'est l'état général antérieur et c'est aussi la race du malade ictérique. Les médecins militaires anglo-saxons ont maintes fois observé que les indigènes mal nourris supportaient moins bien l'hépatite épidémique que les troupes de la métropole.

4° Bien entendu les *extraits de foie* restent largement indiqués dans l'hépatite épidémique. Ils représentent d'ailleurs un mode d'administration pratique de tous les éléments dont le foie peut avoir besoin.

5° *Des antiprurítiques* seront souvent utiles, soit en applications locales, soit en injections intraveineuses de gluconate de calcium (10 cm^3 de solution à 10 %), ou de procaïne.

6° Enfin dans les cas rares où l'on aurait à recourir à des sédatifs, on se souviendra qu'il faut n'utiliser que des doses inférieures à celles que l'on emploie habituellement.

Au cours de la convalescence, la désoxycorticostérone pourra servir à combattre l'asthénie et la fatigabilité.

De même la cure hydro-climatique sera souvent précieuse pour venir à bout des convalescences traînantes avec dyspepsie persistante. Certains de ces convalescents bénéficieront de l'action cholago-

gue ou cholérétique des eaux magnésiennes ou calciques ; d'autres, les plus nombreux, demanderont aux stations bicarbonatées sodiques la régulation de leurs fonctions digestives défaillantes. Chez les sujets très amaigris, la cure thermale doit céder le pas momentanément à la cure climatique.

Dans les formes prolongées le tubage duodénal constitue un adjuvant important : il raccourcit la durée de l'ictère et améliore les troubles subjectifs. Répété, il draîne le cholécyste et peut prévenir les réactions vésiculaires (Eppinger [33], Jacobi [78], Markoff [99]).

Dans les formes ictéro-œdémateuses, les théories pathogéniques actuelles faisant intervenir la tension onkotique des protides, ont été le point de départ d'applications thérapeutiques. Les injections veineuses lentes de plasma concentré sont maintenant à l'ordre du jour ; justifiées par l'abaissement des albumines du sang et surtout par l'inversion du rapport sérine-globuline, elles comptent à leur actif quelques belles résurrections.

Dans l'observation d'ictère grave avec atrophie ictéro-œdémateuse du foie, présentée par Chabrol en mai 1947, à l'Académie Nationale de Médecine, les effets de cette nouvelle méthode thérapeutique se manifestèrent vers le troisième jour : entre le 5 et le 9 mars, le volume des urines, qui était tombé à 150 cm^3, monta progressivement à 500 cm^3 ; il atteignit 700 cm^3 le 15, 1.000 cm^3 le 18. La somnolence avait alors totalement disparue, et toute inquiétude était dissipée le 26, lorsque la diurèse s'éleva brusquement de 1.500 à 2.800 cm^3 en l'espace de 24 heures.

Nous avons relaté au cours de notre étude

clinique, l'observation publiée par Chabrol, Fallot et Bergeron d'une malade qui, à la dixième semaine de sa jaunisse et soumise depuis à un régime carencé en protide, réalisa le syndrome de l'ictère aggravé avec atrophie jaune aiguë du foie. Lorsqu'on voit s'installer avec de semblables commémoratifs la triade redoutable : hémorragies-œdèmes-somnolence, cependant que les urines se raréfient et que le foie diminue de volume, il est d'extrême urgence d'instituer, comme le recommande Chabrol, la thérapeutique suivante, si onéreuse qu'elle soit :

1° Injections veineuses de plasma concentré : 250 cm³ tous les deux jours.

2° Méthionine : 5 à 8 gr. par voie buccale quotidiennement.

3° Hydrolysats de caséine, tous les jours, soit par voie veineuse (l'amigen américain est utilisable à cet effet), soit par voie buccale, sous les formes spécialisés du kasydrol et de l'aminosol suédois.

4° Extrait hépatique américain : 1 cm³ quotidiennement par voie musculaire.

Rappelons à ce propos les statistiques de Higgins et de ses collaborateurs, de Wilson et Pollack qui concluent, après avoir traité 36 et 100 malades, à l'inefficacité de la méthionine, toutes les fois qu'elle est employée isolément.

Dans les séquelles vésiculaires, relevant de dyskinésie, la chirurgie n'a que des indications limitées et bien définies. La pharmacologie rendra des services avec ses médications neuro-végétatives, cholagogues et cholérétiques.

Là encore, la crénothérapie constitue un excellent moyen de régulariser les fonctions digestives :

c'est en modifiant les secrétions gastro-duodénales que les eaux bicarbonatées de Vichy, de Vals, de Pougues, de Saint-Aré, commandent dans un sens favorable au carrefour du pancréas et du foie, et contribuent à rétablir le rythme des contractions musculaires, dont l'ouverture du sphincter d'Oddi est l'aboutissant.

Dernière citée enfin parmi les séquelles de l'hépatite épidémique, la **cirrhose méta-ictérique** réclame un traitement identique, que l'ictère ait été révélateur ou générateur.

Comme conséquence de leurs travaux, le régime de Patek [117-118] souleva l'enthousiasme des Américains. Ce régime comprend quotidiennement 1 litre de lait, de la viande aux deux repas, plusieurs œufs, des céréales, 50 gr. de levure en poudre, 5 mgr. de thiamine, sans parler des légumes verts et des fruits qui sont prescrits en grande quantité. L'auteur complète ce traitement par deux injections hebdomadaires d'extrait de foie concentré.

Morrisson [103] s'éloigne de Patek par sa méfiance à l'égard des graisses dont il ne donne que 60 gr. ; il le rejoint et même le dépasse en donnant 300 gr. de protides, sous la forme de viande maigre, deux fois par jour, de 6 verres de lait écrémé, d'œufs, de fromages frais, de choline et de méthionine : 2 gr. quotidiennement. L'emploi de la méthionine lui semble fort important au cours de la maladie par carence que représente la cirrhose.

Comme Patek, Morrison recommande les injections musculaires d'un extrait de foie préparé par filtration et concentration en solution aqueuse et, qui plus est, enrichi de vitamines appartenant au complexe B.

Plus récemment Labby, Shank, Kunkel et Hoagland [85] ont insisté sur les succès qu'ils ont obtenu à l'institut Rockefeller en pratiquant des injections veineuses bi-hebdomadaires d'un extrait de foie cru à très fortes doses durant 6 mois et plus.

Les résultats enregistrés seraient, d'après tous ces auteurs, très favorables dans l'ensemble.

Remarque. — Nous n'avons jamais fait état au cours de ce chapitre de l'action de la pénicilline dans l'hépatite épidémique. Elle peut être indiquée dans certaines surinfections bien définies. Malheureusement cette merveilleuse thérapeutique ne peut rien contre les virus ictérigènes ; elle a même son revers, lorsque employée dans la cure de la syphillis, elle favorise indirectement la propagation de ces germes en leur donnant pour vecteur le matériel souillé de ses injections veineuses en série.

Il en est de même pour la streptomycine dont l'action contre les virus en général s'est montrée plus faible que celle de la pénicilline.

On ne peut pas encore connaître l'efficacité des nouveaux antibiotiques qui viennent d'enrichir la pharmacopée moderne et auxquels de nombreux autres viendront bientôt s'ajouter.

Conclusion

Au terme de cette étude bien succinte sur une maladie d'actualité, nous pouvons dégager quelques conclusions pratiques.

1° L'hépatite épidémique à virus est une infection dont l'indice épidémique est très élevé dans le monde depuis 1940. Comme le dit Marshall, elle est plus fréquente dans les pays anglo-saxons qu'en France. C'est une affection en général bénigne, mais Muller vient de rappeler qu'en Suisse l'hépatite épidémique donne actuellement une mortalité assez élevée.

2° L'ictère catarrhal, l'ictère infectieux bénin, l'ictère grave même s'intègrent tous trois dans le cadre de l'hépatite épidémique à virus, mais seulement quand jouent le facteur épidémique et l'allure clinique.

3° Les épreuves de laboratoire, et plus particulièrement le test de Mac Lagan qui représente à l'heure actuelle une des techniques des plus simples, des plus spécifiques et des plus sensibles d'exploration fonctionnelle du foie, montrent l'insuffisance des fonctions hépatiques que vient étayer la constatation de lésions histologiques intenses et précoces.

4° « Il n'en faut pas plus pour nous fixer sur le régime à prescrire et sur la médication à employer.

C'est ainsi que le régime lacté, que tant d'auteurs français préconisent indistinctement, sans se préoccuper de l'état fonctionnel, dans l'ictère catarrhal, dans la lithiase biliaire et dans les cirrhoses, se montre très nuisible dans un très grand nombre de cas parce que le lait a pour effet de diminuer l'activité du foie. » (Professeur A. Robin.)

5° Un régime alimentaire parfaitement équilibré constituera enfin la meilleure façon de prévenir les complications et les séquelles si fréquentes dans l'évolution de l'hépatite épidémique.

N'oublions pas en effet les enseignements de la dernière guerre: au lendemain des famines du Bengale et des atroces incarcérations de Buchenwald et de Dachau, la vision d'horreur des œdèmes de carence a fait incriminer le facteur diététique non seulement à l'origine des anasarques, mais à la source des cirrhoses et des hépatites dégénératives. « Rétablir l'équilibre alimentaire dans un monde déséquilibré, c'était hélas ! une tâche aussi délicate pour les hépatologues que pour les dirigeants des peuples. Les biochimistes américains l'ont entreprise en partant de données nouvelles, sans faire complètement table rase des enseignements du passé. » (Professeur E. Chabrol.)

Le Président de la Thèse :
ANDRIEU

Vu, le Doyen :
CALVET.

Vu et permis d'imprimer.
Toulouse, le 21 juin 1948.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :
P. DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

1 ALBEAUX-FERNET. Sur la nature infectieuse de l'ictère épidémique à propos d'un cas personnel. Rev. du Foie. t. 111, n° 3. Mai-Juin 1944. P. 165.

2 ANDERSEN T. T. and TULINIUS S. Etiology of Hépatitis Epidémica. Acta med. Scandinav. Vol. 95, n° 497. 1938.

3 ANTONELLI. Sur une forme singulière d'atrophie subaiguë du foie avec sclérose disséminée et symptômes cirrhotiques (Il Policlinico XXX, fasc. IV, Avril 1926).

4 AXENFELD H. et BRASS K. : Klinische und bioptische Untersuchungen über der sogenannten Ikterus catarrhalis. Frankfurt. Ztschr. f. Path., t. 57 : 147. 1942.

Weitere Beiträge zur Morphologie und Pathogenese der Hépatitis epidémica insbesondere zur Frage der Hepatitis epidemica sine iktero, Frankfur. Ztschr. f. Path., t. 58 : 221. 1944.

5 BARKER M. H., CAPPS R. B. and ALLEN, F. W. Acute infectious hépatitis in Méditerranean theater, including acute without jaundice. J. A. M. A., vol. 128, pp. 997-1.003. 1945.

6 BARKER M. H. CAPPS, R. B. et ALLEN, F. W. Chronic hepatitis in Méditerranean theater : new clinical syndrome. J. A. M. A., vol. 129 : 653-659. 1945.

7 BERGSTRAND. Ueber die akute und chronische gelbe leberatrophie. Leipzig. 1930.

8 BIGGER J. W. Jaundice in syphillitics under treatment : possible transmission of virus. Lancet, t. 1 : 457. 1943.

9 BLUMBERG et MAC. COLLUM. Science, vol. 103, 598. 1941.

10 CANTACUZENE. Presse Médicale 1918, n° 59, p. 541.

11 CAPPS R. B. : The effect of exercise and of rest on thecourse of the disease and on the liver in infectious hépatitis (To be published).

12 CAROLI, CACHERA et DEPARIS. Les formes hydropiques de l'ictère catarrhal. Paris Médical. 1936. N° 11, 345.

14 CHABROL & BUSSON. Les réactions vésiculaires (essai clinique et pathogénique). Presse Médicale, le 8 Janvier 1938, n° 3.

15 CHABROL E., CHARONNAT R. et BLANCHARD J. Le diagnostic biologique des ictères par la réaction sulfo-phospho-vanillique. Presse Méd. 13 Fév. 1940, n° 15 : 117.

16 CHABROL E., CHARONNAT R. et COTTET J. Une nouvelle technique de dosage des sels biliaires ; la réaction phosphovanillique. Soc. de Biol. Paris, t. 115 : 834. 1934.

17 CHABROL et COTTET. A propos d'un cas d'ictère infectieux avec atrophie subchronique du foie. Soc. Méd. Hôp. de Paris. 20-5-1932.

18 CHABROL E. et DUMONT J. Une épidémie familiale d'ictère catarrhal. Paris Médical, 14 Janvier 1920.

19 CHABROL, FALLOT et BERGERON. Académie de Médecine, séance du 20-5-1947.

20 CHABROL, SALLET & TRETEAU. L'ictère épidémique à rechute. Presse Médicale. 25 Juillet 1942. N° 35.

21 CHAUFFARD A. Les ictères infectieux bénins. P. 741 du T. III du Traité de Médecine de Charcot, Bouchard 1889 (Masson éditeur).

22 CHAUFFARD. Cirrhose hypertrophique biliaire. Traité de Méd. Masson. 1897.

23 CHIRAY, ALBOT et BOUVRAIN. Ictère prolongé cirrhogène par atrophie subaiguë du foie. Soc. Méd. Hôp. de Paris. 23 Janvier 1937.

24 CHIRAY et PAVEL. La vésicule biliaire (2me édition, Masson, 1936).

25 COCKAYNE E. A. Catarrhal jaundice, Sporadic and Epidemic, and its relation to Acute Yellow Atrophy of the Liver. Quart. J. Med. T. 6 : 1. 1912.

26 CONAWAY H. B. et SHAUL J. F. ; U. S. Naval Med. Bull, vol. 46. Février 1946.

27 COOKSON, J. S. Hépatite infectieuse épidémique dans le Gloucester. B. M. J. t. : 1 ; 187-688 ; 1944.

28 COTTET J. La cause de diurèse et les mouvements

de l'eau dans l'organisme. Paris Méd. 10 Mai 1943, n° 18.

29 DARMADY et HARDWICK (Christophe). The Lancet 28 Juillet 1945, p. 106.

30 DIBLE J. H., Mc MICHAEL J. et SHERLOCK. Pathology of Acute Hépatitis. Lancet, t. 2 : 402. 1943.

31 EHRSTROM R. Icterus catarrhalis akut gelbe Leberatrophie und chronische hépatitis als ausserungen derselben. Krankeit hépatitis epidémica. Acta. Méd. Scand. 1926-27. 27-65-573, 81.

32 ENGEL M. Uber hepatitis epidemica epidemische auftreten von ictérus catarrhalis. Praxis, Berne. 1942. 31, 53, 5.

33 EPPINGER H. Die Leberkrankheiten, J. Springer. Berlin, 1937.

34 EPPINGER H. Die pathogenese des Ikterus ; Verhanld. d. deutsch. Gesellisch. f. inn. Med., t. 34 : 15. 1922.

35 ESSEN K. W. et LEMBKE A. Zur Aetiologie der Hépatitis Epidemica. Med. Ztschr. Vol. 1, n° 99. Déc. 1944 ; abrégé dans Bull. War Med. vol. 6, n° 143. Nov. 1945.

36 FIESSINGER. Clinique et investigation. La cirrhose de Mossé, Marchand et Mallory.

37 FIESSINGER et ALBOT. L'atrophie jaune subaiguë du foie (Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 24 Janvier 1930, n° 3).

38 FIESSINGER N., THIEBAUT F. et DIERYCK J. L'épreuve de la galactosurie dans les ictères. Ann. de Med. t. 31, n° 2. Fév. 1932.

39 FINDLAY G. M. MARTIN N. H. et MITCHELL J. B. Hépatitis after yellow fever inoculation. Relation to infective hepatitis.
The Lancet 2 Sept. 1944. N° 10, vol. 11, p. 301 à 307.
The Lancet 9 Sept. 1944. N° 11, vol. 11, p. 340 à 344.
The Lancet 16 Sept. 1944. N° 12, vol. 11, p. 365 à 370.

40 FINDLAY G. M. et MARTIN N. H. The Lancet, vol. 1 : 673. 1943.

41 FINDLAY G. M. et WILCOX R. R. Transmission of Infective Hepatitis by faeces and urine. The Lancet, vol. 1, n° 212. 17 Fév. 1945.

42 FLINDT N. Bemaerkninger med. Hensyn til den saakaldte Katarralske Ikterus 's Aetiologi og. Genes. Biblioth. f. laeger., t. 1 : 420. 1890.

43 FRANCIS T. Jr. FRISCH A. W. et QUILLIGAN J. J. Jr. Demonstration of Infectious Hépatitis Virus in Presymtomatic Period After Transfer by transfusion. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., vol. 61 : 276. Mars 1946.

44 GARNIER & REILLY. Essai de classification des ictères infectieux primitifs. Presse Médicale 13-11-1920, p. 813, et Rev. de Méd. 1920, n° 3.

45 GELLIS S. S., STOCKES J. J., BROTHER G. M., HALL W. M., GILMORE H. R., BEYER E. C. et MORRISSEY R. A. Use of human immune serum globulin (gamma globulin) in infectious (épidémic) hépatitis in Méditerranean Theater of Opérations. J. A. M. A. t. 128 : 1.062. 1945.

46 GILBERT A. et GIRODE. Contribution à l'étude bactériologique des voies biliaires. Bull. soc. de biologie. 27 Déc. 1890.

47 GILBERT et SURMONT. Cirrhose hypertrophique biliaire. Traité de Méd. t. : V. Baillière. 1898.

48 GLYNN L. E. et HIMSWORTH H. P. Massive acute necrosis of the Liver : its significance and experimental production. J. Path. et Bact. 1944, t. 5 : 297-305.

49 GROSSMAN C M et SAVARD E. W. Homologous serum jaundice following administration of commercial pooled plasma : report of eight cases including one fatality. New Eng. J. Med., t. 234 : 181-183. 1946.

50 GUELZOW M. Die Blutdiastase bei Leberschaeden, und im Verlauf der hépatitis épidémica. Klin. Wochenshrift. 2 Oct. 1943. N° 40 et 31, pp. 621-632.

51 GUTZEIT K. Klin. Wschr 13 juin 1942.

52 GYORGY et GOLDBLATT J. Exp. Méd. Vol. 76, 228. 1941.

53 HANGER F. M. Serological differentiation of obstructive from hepatogenous jaundice by floculation of cephalin-cholesterol emulsions. J. Clin. Investigation, t. 18 : 261-269. 1939.

54 HANOT. Cirrhose hypertrophique avec ictère chronique. Rueff et Cie éditeurs. Paris, 1892.

55 HAVENS W. P. Jr. Properties of the Etiologic Agent of Infectious Hépatitis Proc. Soc. Exper. Biol. & Méd. cocytic Response of Patients with Experimentally Induced Infectious Hepatitis. Amer. Jour. Med. Soc., vol. 212, n° 129. Août 1946.

56 HAVENS W. P. Jr. The Period of Injectivity of Patients with Experimentally Induced Infectious Hepatitis. J. Exper. Med., vol. 83, n° 251. Mars 1946.

57 HAVENS W. P. Jr. The Period of Infectivity of Patients with homologous. Serum Jaundice and Routes

of Infection in This Disease J. Exper. Med., vol. 83, n° 441. Juin 1946.

58 HAVENS W. P. Jr. Immunity in Experimentally Induced Infectious Hepatitis J. Exper. Med., vol. 84 : 403. Nov. 1946.

59 HAVENS W. P. Jr. Infectious hépatitis in Middle East : clinical review of 200 cases seen in military hospital. J. A. M. A., vol. 126 : 17-23. 1944.

60 HAVENS W. P. Jr. and MARCK R. E. : The leu- Vol. 58, n° 203. Mars 1945.

61 HAVENS W. P. Jr. et PAUL J. R. Prevention of Infectious hepatitis with Gamma Globulin. id., vol. 129 : 270. 22 Septembre 1945.

62 HAVENS W. P. Jr. and WARD R. Failure to infect Chimpanzés With the Virus of Infectious hépatitis. Proc. Soc. Exper. Biol. & Méd. vol. 60, n° 102, Octobre 1945.

63 HAVENS W. P. Jr. WARD R. DRILL, V. A. et PAUL J. R. Experimental Production of hépatitis by Feeding Icterogenic Materials. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.. vol. 57 : 206. Nov. 1944.

64 HAVENS W. P. Jr. and WENNER H. A. Infectious Hépatitis Complicated by Secondary Invasion of. Salmonella. J. Clin. Investigation. Vol. 25, n° 45, Janvier 1946.

65 HIGGINS C. O., BRIEN A. D... B. M. J. Mars 1945.

66 HERLITZ et NORLEN. Acta Paediatr. (Stockholm). t. : 6 : 87. 1926.

67 HIMSWORTH et GLYNN. Clin. Science, vol. 5, 133. 1945.

68 HIMSWORTH H. P. et GLYNN L. E. Toxipatie and trophopatie hepatitis. Lancet, t. 1 : 457. 1944.

69 HIMSWORTH H. P. et GLYNN L. E. Massive hepatic nécrosis and diffuse hépatic cirrhosis (acute yellow atrophy and portal cirrhosis). Their production by means of deit. Clin. Sc. 1944, t. 5 : 93-123.

70 HOAGLAND C. L. The therapy of Liver Disease. Bull. New-York Acad. Med., t. 21 : 537. 1945.

71 HOLLER G. W. Die épidemische Gebsuchkrankeiten- Urban et Schwarzenberg, Berlin. 1943.

72 HORAN T. H., JOLLIFFE L. S. et MALLORY T. B. Peritoneoscopic Biopsies in Nonfatal Epidémic Hépatitis (to be published).

73 HOWELLS et KERR (Olav). The Lancet 12 Janvier 1946, p. 51.

74 HOWINS et MARET. Amer. J. of the Med. Sc. Philadelphie. 1946. t. : 2, pp. 129 à 142.

75 HUGHES J. D. Treatment of infectious hepatitis by diet and rest. Bull. U. S. Army med. Dept., t. 5 : 662. 1945.

76 HYMANS VAN DEN BERGH A.A. La recherche de la bilirubine dans le plasma par la réaction diazoïque. Presse Médicale, 1921, 441.

77 JACOBELLI. Annali di Med. Nav. et Col. Mai et Juin 1942.

78 JACOBI. Therap. d. Gegenw. 1943. 201.

79 JANEWAY C. A. Presente status of homologous serum jaundice. Bull. U. S. Army M. Dept., t. 5 : 3-6. 1946.

80 JONES, C. M. Liver intoxication. New Eng. J. Med., vol. 230 : 766-774. 1944.

81 JUNET R. et W. JUNET. Ictère infectieux transmis par un donneur de sang. Revue Méd. Suisse Romande. 25-7-1938.

82 KARTFALL, S. J. L'hépatite infectieuse dans la garnison de Malte. B. M. J. t : 2 ; 587-589 ; 1944.

83 KELSCH. De la nature de l'ictère catarrhal. Revue de Médecine. Mai 1886.

84 KLEMPERER P., KILLIAN J. A. et HEYD C. G. The Pathology of « Icterus catarrhalis » Arch. Path., t. 2 : 631, Nov. 1926.

85 LABBY, SHANK, KUNKEL et HOAGLAND (New-York). Intraveinous therapy of cirrhosis of the liver J. A. M. A., t. 133 : 1.181-1.190. 1947.

86 LEPEHNE. Die Erkrankungen der Leber und Gallenwege ; subakute und subkronische Lereratrophie (Munich med. Woch. Déc. 1928).

86 LAWRENCE K. B. et CLUTE H. M. Intrinsic diseases of liver simulating acute cholecystitis. New Eng. J. Med. t. 227 : 701-703. 1942.

87 LEBON et LOUBEYRE. Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris. 1942. 1.037.

89 LINSTEDT F. Beitrag zur Kenntnis des Ikterus catarrhalis mit besondere Rucksicht auf die Inkubationszeit dessen epidémischen Formen. Nord. med. ark., t. 2 : 583. 1919.

90 LOEPER, LEMAIRE et VARAY. L'hépatite ictérigène maligne. Progrès Médical. 17 Avril 1937, n° 16, pp. 393-524 ; 24 Avril 1937, n° 17, p. 625, et 10 Mai 1937, n° 18, p. 665.

91 LOEPER M. et SOULIE P. Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris. L'hépato-pancréatite de l'ictère catarrhal. Mars 1932. P. 308.

92 LUCKE B. The Pathology of fatal Epidemic Hépatitis. Am. J. Path., t. 20 : 471. 1944.

93 LUCKE B. et MALLORY T. B. The fulminant form of Hepatitis. Am. J. Path., t. 22 : 867. 1946.

94 Homologous Serum Jaundice. Memorandum Prepared by Médical Officers of Ministry of Health. The Lancet. Vol. 1, n° 83. 16 Janv. 1943.

95 MAC COLLUM F. O. et BRADLEY W. H. Transmission of Infective Hépatitis to human Volunteers. The Lancet, vol. 2 : 228. 12 Août 1944.

96 MAC COLLUM F. O. et MILES J. A. R. A Transmissible Disease in Rats inoculated with Matérial from cases of infective hépatitis. The Lancet 1. N° 3. 5 Janvier 1946.

97 MAC LAGAN N. F. Thymol Turbidity test : new indicator of liver function. Nature (London), t. 154 : 670. 1944.

98 MALLET-GUY. Valeur de la méthode de Roberts dans le diagnostic des ictères chirurgicaux (Presse Médicale, 19-12-42).

99 MARKOFF N. G. Schweiz. med. Wehnschr, t. 73 : 439. 1943. t. 74 : 2. 1944. Gastroenterologia, t. 70 : 24. 1945. Aerztl. Monatshefte., t. 1 : 37. 1945.

100 MEYTHALER, rapporté in les Annali d'Igiene. t. : 53 ; 6 ; 281 ; 1943.

101 MIRCEA-HALITA. Ictère Toxi-Infectieux avec hydropisie. Soc. Méd. Hop. de Paris. 16 Juillet 1926.

102 MIANO S. L'exploration du fonctionnement du foie par le sulfate de quinine. Réf. Méd. 13 Janvier 1940, t. 56, n° 2.

103 MORRISSON L. M. The Response of cirrhosis of the Liver to an Intensive Combined Therapy. Ann. Int. Med., t. 24 : 465. 1946.

104 MOSSE. L'ictère grave. Thèse Paris (1879).

105 MURPHY W. J. PETRIE L. M. et WORK S. D. Outbreak of Infectious Hépatitis Apparently Milk-Borne. Amer J. Pub. Health, vol. 36 : 169. Février 1946.

106 NEEFE J. R. et STOKES J. Jr. An Epidémie of Infectious Hepatitis Apparently Due to a Water Borne Agent. J. A. M. A, vol. 128 : 1.063. 11 Août 1945.

107 NEEFE J. R. et STOKES J. Jr. The Prevention and Attenuation of Infectious Hepatitis by Gamma Globulin J. A. M. A., vol. 127 : 144. 20 Janvier 1945.

108 NEEFE J. R., STOKES J. Jr., BATY J. B. et REINHOLD J. G. Disinfection of water containing Cau-

sative Agent of Infectious (Epidemic) Hepatitis. J. A. M. A., vol. 128 : 1.076. 11 Août 1945.

109 NEEFE J. R. et STOKES J. Jr. et GELLIS S. S. Homologous Serum hepatitis and Infectious (Epidemic) Hepatitis, Experimental Study of Immunity and Cross Immunity in Volunteers. Amer. J. M. Sc., vol. 210 : 561. Nov. 1945.

110 NEEFE J. R. STOKES J. Jr. et REINHOLD J. G. Oral Administration to Volonteers of feces from Patients with Homologous Serum Hépatitis and Infectious (Epidémic) Hépatitis. Amer J. M. Sc., vol. 210 : 29. Juillet 1945.

111 NICOLAU S. PORTICALA R. et MOTOC A. The Presence of Inclusions in Epidemic Icteregenic Hépatitis-Ann. Victor Babes Inst. Vol. 14, n° 266. 1944.

112 NOBECOURT. L'ictère infectieux bénin et Pneumococcie. Le Concours Médical. 24-4-39. P. 1.559-1.564.

113 CARRIE. Les Syndromes ictériques. (Doin éditeurs, 1930.)

113 NOEL R. CAROLI . et PARAF A. Ictère prolongé au cours d'une hépatite ictérigène. Rôle de la cholangiolose thrombosante. La Semaine des Hôpitaux de Paris, n° 43. 21 Nov. 1946. PP. 1.973 à 1.978.

114 OLIPHANT J. W. Jaundice following administration of human serum. Bull. New-York Acad. Med., t. 20 : 429-445. 1944.

115 OLITSKY P. K. et CASALS J. Certain Affections of the liver That Arise Spontaneously in-so-called Normal Stock Albino Mice. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. Vol. 60, n° 48. Octobre 1945.

116 OTTENBERG, R. et SPIEGEL, R. Present status of non-obstructive jaundice due to infectious and chemical agents. Medicine, t. 22 : 27-71. 1943.

117 PATEK A. J. Jr. Treatment of Alchoolic cirrhosis of the Liver with high Vitamin Therappy. Proc. Soc. Exper. Biol. et Med., t. 37 : 329. 1937.

118 PATEK A. J. Jr. et POST J. Treatment of cirrhosis of Liver byNutrious Diet and Supplements in Vitamin B. complex. J. Clin. Investigation, t. 20 : 481-505. Sept. 1941.

119 PAUL J. R. Etiology of infective hepatitis. Bull. U. S. Army M. Dept., t. 5 : 498. 1945.

120 PAVEL J. Presse Médicale. 1943. 123. Archives des maladies de l'appareil digestif. 1943. 32, 65.

121 PAVEL, FLORIAN et RADVAN J. Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris. 1932. 1.667.

122 PENDL O. Zur Aetiologie des Hépatitis contagiosa.

Klin. Med. (Salzburg). 1er Septembre 1947, t. 17 pp: 789 à 820.

123 QUICK A. J. An Appraisal of the Hippuric Acid Test after Twelve years of clinical trial, Marquette M. Rev. t. 10 : 63. Mars 1945.

124 READ M. R. BANCROFT H. DOULL J. A. et PARKER R. F. Infectious Hépatitis Presumably Food. Borne Outbreak. Amer J. Pub. Health, vol. 36 : 387. Avril 1946.

125 REICHE. Cirrhoses aiguës du foie (Deutsche arch. Klin. Méd., t. 151, fasc. V et VII, Juin 1926).

126 ROBINSON R. W., HAMBLIN W. N., FLEMING R. S. et QUEEN F. B. Failure of immune serum globulin te prevent infective hepatitis. Bull. U. S. Army Med. Dept., t. 5 : 258. 1946.

127 ROHOLM K. et IVERSEN P. Changes in the Liver in Acute Epidémic Hépatitis (catarrhal jaundice) Based on Thirty-Eight Aspirations Biopsies. Acta path. et Microbiol. Scandinav., t. 16 : 427. 1939.

128 ROKITANSKI C. Lehbuch der pathologischen Anatomie. Wien ; W. Braumüller. 1861, vol. 3, p. 269.

129 RUTHER & DOROW. Der Deutsche Militärarzt. t. 3, 183 ; 1943.

130 SARRAILLE et CLUNET. Bull. soc. méd. hôp. 1915, p. 46 et 563.

131 SCHNEIDERBAUR A. Die Galactosetoleranz bei der hepatitis Epidemica. Wiener Klinische Wochenschrift. 15 Nov. 1946. N° 42, pp. 681 à 684.

132 SCHNETZ H. Hépatitis épidémica und Pankréasfunctionsstörungen. Klinische Médizin (Salzburg). 1947. N° 17, p. 821.

133 SCHRUMPF A. Un cas « d'ictère catarrhal » avec biopsie. Ann. d'anat. path., t. 9 : 17. 1932.

134 SCWIMMER D., KLOTZ S. D., DREKTER I. J. et Mc GAVACK T. H. Fasting-blood sample procedure in differential diagnosis and management of hepatic disease. Amer. J. Digest. Dis. t. 12-1-15. 1945.

135 SHANK R. E. et HOAGLAND C. L. A modified method for the quantitative détermination of the thymol Turbidity Reaction of Serum. J. Biol. Chem., t. 162 : 133. Janvier 1946.

136 SIEDE W. & MEDING G. Zur Aetiologie der Hepatitis Epidemica. Klin. Wchnschr. t. : 20 : 1.065 ; 25 Oct. 1941.

137 SIEDE W. und LUZ K. Zur Aetiologie der Hépatitis Epidemica weitere Untersuchungen zum Virusnach-

weis. Klin. Wchnschr. Vol. 22, n° 70. 23 Janvier 1943.

138 SIMMONDS S. et DU VIGNEAUD V. Transmethylation as Metabolic Process in man. J. Biol. Chem., t. 146 : 685. 1942.

139 MAC COLLUM F. O. et BAUER D. J. Homologous serum jaundice : transmissions expériments with human volunteers. Lancet, t. 1 : 622-627. 1944.

140 STOCKES J. Jr. et NEEFE J. R. Prevention and attenuation of infectious hépatitis by gamma globulin : peliminary note. J. A. M. A., t. 127 : 144. 1945.

141 UMBER F. Klin Wsch., t. 22 : 573. 1923.

142 VERLINDE J. D. Expérimentale Hépatitis Epidemica. Nederlandsch Tjdschrift Voor Geneeskunde (Haarlem) 1946. Vol. 4 : pp. 1.309 à 1.311.

143 VERLINDE J. B. et BOER H. O. Nerderl. Tijdschr. 1943. 87, 1.304.

144 VIRCHOW R. Ueber das Vorkommen und den Nachweiss des hepatogenen insbesondere des katarrhalischen Icterus ; Virchows. Arch. f. path. Anat., t. 32 : 117. 1865.

145 WALLGREN A. Erfahrungen über epidemischen Icterus (sog. Icterus catarrhalis). Acta paediat. (supp. 2), t. 9 : 1. 1930.

146 WATSON C. J. Cirrhosis of liver : clinical aspects with particular réference to liver function tests. Am. J. Clin. Path., t. 14 : 129-137. 1944.

147 WEBSTER J. Of. Clin. Invest. Vol 20, 440. 1941.

148 WEILL O. Bruxelles Médical. 1924. 1.453.

149 WILSON C., POLLACK M. R. et HARRIS A. D. Therapeutic trial of Methionine in infective hepatitis. B. M. J. Mars 1945, t. 1 : 339 ; 401.

150 WHITE F. W. Liver function tests. Bull. New Eng. Med. Center. t. 8 : 14-20. 1946.

151 WHITE, F. W. Methods of diagnosis of jaundice. New Eng. J. Med. t. 230 : 344-348. 1944.

152 WHITE F. W. Study of errors indiagnosis of jaundice. New. Eng. J. Med., vol. 229 : 997-1.002. 1943.

153 WOOD D. A. : Pathologic Aspects of Acute Epidémic Hepatitis, with Especial Reference to Early Stages. Arch. Path., t. 41 : 345 (April) 1946.

COMPLEMENTS DE BIBLIOGRAPHIE

ALBOT G., TRICARD A. et Mademoiselle DONTZOFF A. Rapports entre le syndrome biologique et l'aspect histologique de la période critique de l'ictère catarrhal. La Sem. d. Hôp. de Paris, n° 40, 26 mai 1948, pp. 1.287-1.292.

ALPHONSE P. et JUNET R. Acquisitions récentes dans l'étude de l'hépatite épidémique et de son traitement. Rev. du Foie, 1946, t. 5, n° 2, pp. 117-137.

ANDERSEN T. T. et TULINIUS S. The Etiology of Hépatitis Epidémica. Acta Med. Scand., t. 95, n°-5, pp. 497 et suivante. 1939.

AXENFELD H. et BRASS K. Zur Frage des Modrenen Theropie der Leberkranheiten insbesondère der hepatitis Epidémica im Lichte bioptischen Untersuchungen. Wien. Klin. Wchschr. 1946, n° 31, pp. 499 à 504.

CHABROL E. L'ictère épidémique et ses séquelles. Bull. de l'Ass. d'Etudes Physio-Path. du Foie de la Nutrition. T. 11, n° 2. 1946. Pp. 21-48.

CHABROL E. Etudes sur les Maladies du Foie et des Voies biliaires. Les Acquisitions nouvelles de la Thérapeutique du Foie. La Sem. d. Hôp. de Paris. N° 38. 18 mai 1948. Pp. 1.219-1.226.

CHABROL E. et FALLOT P. L'ictère épidémique peut-il engendrer la maladie de Hanot ? La Sem. d. Hôp. de Paris. N° 38, 18 mai 1948, pp. 1227.1235.

CHABROL E. Classification et traitement des réactions vésiculaires douloureuses. La Sem. d. Hôp. de Paris. N° 38, 18 mai 1948, pp. 1.235-1242.

DEMOLE M. J. La part de la vésicule biliaire dans les séquelles de l'hépatite épidémique. Rev. du Foie. 1946, t. 5, n° 2, pp. 79 à 87.

FAUVERT R. Archives des Maladies de l'Appareil digestif et de la nutrition. Août 1947.

FINDLAY G. M., MARTIN N. H. et MITCHELL J. B. Hépatitis after yellow Fever Inoculations. Relation to infective hépatitis. Lancet, t. 11, n° 10 : 301-307, 11 : 340-344, et 12 : 365-370.

GIRARD M. et FARGETON P. L'hépatite épidémique. J. de Med. de Lyon. 20 avril 1948, pp. 269-289.

GLANZMANN E. et MEIER O. Hépatitis Epidémica mit. Aussgang in Akute gelbe Leberatrophie oder hépatargie bei biliärer (familiärer) Lebercirrhose. Helv. Paediatr. Acta (Zürich). 9 Fév. 1946, pp. 281-298.

HAVENS W. P. The Etiology of infectious Hépatitis. J. A. M. A., t. 134, n° 8, pp. 653-655. 21 juin 1947.

HAVENS W. P. Epidemiological studies on infective Hépatitis. Amer J. of. Publ. Heatth., t. 36, n° 1, pp. 37. Janv. 1946.

HAVENS W. P. The period of Infectivity of patients with expimentally induced infectious hépatitis. J. of exper. Med., t. 83, n° 3, pp. 251. 1946.

INGELFINGER F. J. et C. L. LAWRENCE HOLT. Traitement de l'Hépatite infectieuse. Clinics of North America, t. 30, n° 5. Sept. 1946, pp. 1.024 et suivantes.

IVERSEN P. Etiologie et Epidémiologie de l'Hépatite épidémique Nordisk Med., t. 30, n° 14, pp. 733-738. 1946.

IZARD M. Les Ictères épidémiques. Archives de Médecine et de Pharmacie Militaires. N° 5, 1925, pp. 393-454.

JOKIPII S. G. Acute Hépatitis in Licht of clinical and Laboratory examinations. Acta. Med. Scand., t. 123, n° 3, pp. 294-301. 1946.

LEECKE B. et MALLORY T. B. The fulminant form. of Epidémie Hépatitis the Am. J. of Path., t. 22, n° 5, pp. 867-946. Sept. 1946.

MC KINLAY P. L. et TRUELOVE S. C. Epidemiology of infective hépatitis among allied troups in Italy. Brit J. of. Soc. Med., t. 1 : 33-50. Janvier 1947.

MALLORY T. B. The Pathology of Epidémic Hépatitis J. A. M. A., t. 134, n° 8, 21-6-47, pp. 655 à 662.

MARSHALL J. Infective Hépatitis in France. Nature (London), 2 mars 1946, t. 157, n° 3.983, pp. 212-254.

MIDDLETON W. S. L'hépatite infectieuse à virus. Journal of the Iowa State Med. Soc. T. 36, Septembre 1946.

MOLONEY W. C. The Diagnosis and Treatment of infective hépatitis. The New Eng. J. of. Med. 5 Déc. 1946, t. 235, n° 23, pp. 816-819.

RICHARD B., CAPPS M. D. et BARKER M. H. The management of infectious hépatitis. Annals of Int. Med., t. 26 : 405-416. 1947.

SAVY P., VACHON A., BLONDET P., FAYARD et CHARRON. Les hépatites ictérigènes et œdémateuses bénignes. J. de Med. de Lyon. 5 Août 1947, pp. 561-567.

SCHNEIDERBAUR A. Originalbehandlungen. Die Hépatitis Epidémica Wiener Klin. Wchschr. 1946, n° 16, pp. 253 et suivantes.

VARAY A. et COSTIL L. (Paris). Le test de Hanger (céphalin-cholestérol test) dans les affections hépatiques. Bull. et Mem. de la Soc. Med. d. Hôp. de Paris. N^{os} 12 et 13, 1948, pp. 419à 425.

WALTON C. H. A. Infectious Hépatitis. The Canadian Med. Assoc. J., t. 53. Déc. 1945.

WANG E. Sur la cirrhose hépatique et ses relations avec l'Hépatite épidémique, Nordisk. Med. t. 32, n° 46, pp. 2.634-2.640.

TABLE DES MATIERES

	Pages
Introduction	13
Historique	15
Etiologie	25
Observations	35
Essai de Synthèse Clinique	47
Diagnostic	79
Anatomie Pathologique	97
Traitement	109
Conclusion	125
Bibliographie	127

IMPRIMERIE —
— ARTISTIQUE
LAVAUR (TARN)